

Université de Montréal

**Synthèse diastéréosélective et énantiosélective de dérivés
cyclopropaniques 1,2,3-substitués à l'aide de carbénoïdes
gem-dizinciques**

par

Lucie Zimmer

Département de Chimie

Université de Montréal

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophæ Doctor (Ph. D.)
en chimie

décembre 2009

© Lucie Zimmer, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Synthèse diastéréosélective et énantiosélective de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués
à l'aide de carbénoïdes *gem*-dizinciques

présentée par :

Lucie Zimmer

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Shawn K. Collins, président-rapporteur

André B. Charette, directeur de recherche

Yvan Guidon, membre du jury

Angela Marinetti, examinateur externe

Viktor Zacek, représentant du doyen de la FES

Résumé

Les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués sont des composés intéressants dans de nombreux domaines de la chimie. Au cours de cet ouvrage, nous nous sommes intéressés à la synthèse, tout d'abord diastéréosélective puis énantiosélective de ces composés. Nous nous sommes en particulier intéressés à l'utilisation de la zinciocyclopropanation pour l'obtention de ces dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués. Cette méthode consiste en l'utilisation d'un carbénoïde *gem*-dizincique pour effectuer une réaction de type Simmons-Smith. Cette stratégie a l'avantage d'être diastéréosélective favorisant la formation du zinciocyclopropane dont l'atome de zinc est dans une configuration *cis* avec le groupement directeur qu'est l'oxygène allylique basique.

Lors de cette réaction, l'existence d'une réaction compétitive avec un réactif monozincique diminuait l'utilité de la zinciocyclopropanation. L'issue de la réaction s'est avérée dépendre fortement de la nature du carbénoïde utilisé, de la température réactionnelle et de la présence de ZnI_2 dans le milieu. L'étude par GCMS de nombreuses conditions pour la formation des différents carbénoïdes a permis d'identifier les paramètres clés conduisant à la zinciocyclopropanation.

Ces découvertes ont notamment permis d'étendre la réaction de zinciocyclopropanation aux alcools allyliques portant un seul groupement directeur (ie. non dérivé du 1,4-buténediol). Dans ces conditions, la réaction s'est avérée extrêmement diastéréosélective favorisant la formation du zinciocyclopropane dont l'atome de zinc est dans une configuration *cis* avec le groupement directeur. Afin de fonctionnaliser les zinciocyclopropanes ainsi obtenus, plusieurs réactions de fonctionnalisation *in situ* ont été développées. Chacune de ces méthodes a montré une conservation totale de la diastéréosélectivité obtenue lors de la réaction de zinciocyclopropanation. La versatilité de la zinciocyclopropanation a donc été démontrée.

Avec une méthode diastéréosélective efficace pour la formation de zinciocyclopropanes à partir d'alcools allyliques ne portant qu'un seul groupement directeur, il est devenu possible d'envisager le développement énantiosélectif de la réaction. L'utilisation d'un dioxaborolane énantipur a permis la zinciocyclopropanation avec de très bons excès énantiomères de divers alcools allyliques chiraux. La présence sur la même molécule d'un lien C–Zn nucléophile est d'un atome de bore électrophile a conduit à un échange bore-zinc *in situ*, formant un cyclopropylborinate énantioenrichi. La formation de ce composé bicyclique a permis d'obtenir une diastéréosélectivité parfaite. De nombreux alcools allyliques ont pu ainsi être convertis en cyclopropylborinates. Une réaction de Suzuki subséquente a permis la formation de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-trisubstitués avec de très bons excès énantiomères et une excellente diastéréosélectivité.

Les cyclopropylborinates obtenus à l'issue de la zinciocyclopropanation énantiosélective se sont avérés être des unités très versatiles puisque de nombreuses méthodes ont pu être développés pour leur fonctionnalisation.

Mots-clés : dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués, zinciocyclopropanation, réaction de Simmons-Smith, carbénoïde *gem*-dizincique, zinciocyclopropanes, cyclopropylborinates, échange bore-zinc

Abstract

1,2,3-Substituted cyclopropanes are useful compounds present in several chemical domains. This thesis considers both the diastereo- and enantioselective synthesis of these compounds, particularly focusing on zincocyclopropanation methodologies. This method relies on a *gem*-diorganozinc carbenoid undergoing a Simmons-Smith type cyclopropanation. This method is advantageous due to its diastereoselectivity, forming the cyclopropylzinc adduct, where the zinc atom is *cis* relative to the directing group involved in the cyclopropanation.

In this reaction, the existence of a competitive pathway involving a monoorganozinc reagent dramatically decreased the efficiency of the zincocyclopropanation. Reactivity studies, and screening of numerous conditions for the formation of the carbenoids highlighted the crucial parameters favouring the zincocyclopropanation reaction. This work demonstrated that the outcome of the reaction strongly depends on the nature of the carbenoid used, the temperature, and the presence of ZnI_2 in the reaction mixture.

Due to these findings, zincocyclopropanation was extended to allylic alcohols bearing one directing group only (i.e. not derived from 1,4-butenediol). As predicted, under these optimized conditions the zincocyclopropanation was highly *cis*-diastereoselective. To functionalize these cyclopropylzinc reagents many *in situ* functionalization reactions were developed. All these methods demonstrated total retention of the diastereoselectivity, and as such, the versatility of zincocyclopropanation for the synthesis of 1,2,3-substituted cyclopropanes is demonstrated.

With a diastereoselective method in hand for the synthesis of 1,2,3-substituted cyclopropanes, we explored the development of an enantioselective version for this reaction. The use of a dioxaborolane-based ligand allowed the zincocyclopropanation of various allylic alcohols with high enantioselectivity. The presence of a nucleophilic C-Zn bond and an electrophilic boron center within the same molecule led to an *in situ* zinc-

boron exchange and the formation of a cyclopropylborinate. This intramolecular zinc to boron exchange is responsible of the perfect diastereoselectivity of the reaction. These cyclopropylborinates were submitted to a Suzuki cross-coupling reaction leading to various 1,2,3-substituted cyclopropane with high enantioselectivities and excellent diastereoselectivities. These cyclopropylborinates are versatile intermediates as other functionalization reactions have been developed for these compounds.

Keywords : 1,2,3-substituted cyclopropanes, Simmons-Smith reaction, *gem*-dizinc carbenoid, zinciocyclopropanation, cyclopropylzinc, cyclopropylborinates, boron-zinc exchange

Table des matières

Chapitre 1	Introduction.....	1
1.1	Les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués	1
1.1.1	Les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués dans la nature	1
1.1.2	Importance des dérivés cyclopropaniques en chimie médicinale.....	2
1.1.3	Importance des dérivés cyclopropaniques en chimie organique	5
1.2	Synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués	7
1.2.1	Cyclisations	7
1.2.2	Cyclopropanation à l'aide de carbènes	13
1.2.3	Cyclopropanation à l'aide de carbénoïdes	18
1.2.4	Dérivatisation de cyclopropènes.....	24
1.2.5	Autres méthodes diverses.....	27
1.3	Conclusion	31
Chapitre 2	Zinciocyclopropanation d'alcools allyliques possédant un seul groupement directeur.....	32
2.1	La zinciocyclopropanation.....	32
2.1.1	Principe	32
2.1.2	Précédents de la littérature	34
2.1.3	Problèmes et objectifs	36
2.2	Étude de la réactivité du carbénoïde <i>gem</i> -dizincique	38
2.3	Étude de la formation du carbénoïde <i>gem</i> -dizincique	42
2.4	Diastéréosélectivité et étendue de la réaction	44
Chapitre 3	Fonctionnalisation des zinciocyclopropanes	48
3.1	Fonctionnalisation directe.....	48
3.1.1	Iodocyclopropanes et autres halogénocyclopropanes	48

3.1.2	Cyclopropanols et cyclopropylamines	51
3.2	Couplage croisé de Negishi.....	54
3.2.1	Précédents de la littérature	55
3.2.2	Optimisation de la réaction.....	57
3.2.3	Étendue de la réaction	59
3.3	Transmétallation	61
3.3.1	Formation du cyclopropylcuprate.....	62
3.3.2	Étendue et limitations de la réaction.....	63
3.4	Formation de triorganozincates mixtes.....	63
3.4.1	Optimisation des conditions	65
3.4.2	Addition sur des électrophiles	67
3.4.3	Cas particulier des aldéhydes	70
3.4.4	Autres électrophiles	76
3.5	Conclusion	77
Chapitre 4 Synthèse énantiosélective de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués		79
4.1	Les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués énantioenrichis.....	79
4.1.1	Les réactions de Simmons-Smith diastéréosélectives.....	79
4.1.2	Utilisations d'acides de Lewis chiraux	82
4.1.3	Chiralité sur le carbénoïde.....	85
4.2	Zinciocyclopropanation énantiosélective.....	88
4.2.1	Criblage de ligand.....	88
4.2.2	Étude de la réaction.....	94
4.2.3	Conclusion.....	105
Chapitre 5 Fonctionnalisation des dérivés cyclopropylborinates		107
5.1	Réaction de couplage croisé de Suzuki.....	107
5.1.1	Précédents de la littérature	107
5.1.2	Les différents partenaires de couplages	111

5.1.3	Variation sur les produits obtenus	118
5.2	Réaction d'homologation de Matteson	122
5.3	Réaction d'halogénéation	125
5.3.1	Précédents de la littérature	125
5.3.2	Optimisation de la réaction d'iodation.....	127
5.3.3	Optimisation de la réaction de bromation	129
5.4	Réaction d'oxydation.....	130
5.4.1	Cyclopropanols	130
5.4.2	Obtention des dérivés cyclopropylamines.....	132
5.5	Conclusion	136
Chapitre 6 Conclusion et perspectives		137
6.1	Conclusion	137
6.1.1	La synthèse diastéréosélective de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués	137
6.1.2	La fonctionnalisation des zinciocyclopropanes.....	138
6.1.3	La synthèse énantiosélective des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués	138
6.1.4	La fonctionnalisation des cyclopropylborinates	139
6.2	Perspectives.....	140
6.2.1	Perspectives concernant la zinciocyclopropanation	140
6.2.2	Perspectives concernant l'utilisation des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués et du réactif <i>gem</i> -dizincique.....	142

Liste des figures

Figure 1. Dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués naturels.....	2
Figure 2. Superposition des modèles moléculaires correspondant à Phe-Phe (blanc) et à son analogue basé sur un dérivé cyclopropanique (vert) dans une conformation de brin β . Pour obtenir un recouvrement, (a) le phényle d'une Phe est dans une conformation <i>gauche</i> (–), (b) le phényle est dans une conformation <i>anti</i> . ¹²	4
Figure 3. Exemples de dérivés 1,2,3-substitués biologiquement actifs brevetés au cours de l'année 2009	5
Figure 4. Structure cristallographique de 19a	59
Figure 5. Réactifs de Grignard dérivés des principaux groupements non-transférables.....	65
Figure 6. Structure cristallographique de 35a	71
Figure 7. Oxydation <i>in situ</i> de l'alcoolate de magnésium en cétone	71
Figure 8. Dioxaborolane 1	82
Figure 9. Dioxaborolane plus encombré utilisé pour prévenir l'échange bore-zinc.....	95
Figure 10. Structure cristallographique de 63c	101
Figure 11. État de transition proposé pour la zinciocyclopropanation énantiosélective ...	105

Liste des graphiques

Graphique 1. Étude GC-MS de la formation des différents carbénoïdes	43
Graphique 2. Cinétique de la réaction d'oxydation	72

Liste des schémas

Schéma 1. Mimiques possibles d'un peptide en utilisant des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués ¹²	3
Schéma 2. Synthèse d'un dihydrofurane à partir d'un acylcyclopropane.....	6
Schéma 3. Réarrangement de Cope menant à un cycloheptadiène	6
Schéma 4. Synthèse de l'hirsutène via une cycloisomérisation d'un dérivé cyclopropanique	7
Schéma 5. Schéma général d'une réaction de cyclisation	8
Schéma 6. Synthèse de l'acide chrysanthémique <i>cis</i> par le groupe de Krief.....	8
Schéma 7. Séquence d'addition et d'élimination sur des systèmes α,β -insaturés	9
Schéma 8. Synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués par Barluenga.....	10
Schéma 9. Utilisation d'un phosphonamide chiral pour la synthèse de divers dérivés cyclopropaniques 1,2,3-trisubstitués.	11
Schéma 10. Réaction de cyclopropanation intramoléculaire organocatalytique	11
Schéma 11. Réaction de cyclopropanation organocatalysée par un dihydroindole en présence d'un ylure de soufre	12
Schéma 12. Photocyclisation énantiosélective de cétones.....	12
Schéma 13. Synthèse de l'acide chrysanthémique <i>cis</i> par le groupe de Franck-Neumann .	13
Schéma 14. Cyclopropanation d'alcènes à l'aide de carbènes de Fischer classiques	14
Schéma 15. Cyclopropanation utilisant un carbène métallique	16
Schéma 16. Réaction de cyclopropanation intramoléculaire utilisant un catalyseur de rhodium.....	16
Schéma 17. État de transition de la réaction de Simmons-Smith.....	18
Schéma 18. Zinciocyclopropanation d'alcènes portant deux groupements directeurs	21
Schéma 19. Addition énantiosélective sur des aldéhydes suivie par une iodocyclopropanation	22
Schéma 20. Synthèse de dérivés cyclopropéniques à partir de dérivés cyclopropaniques..	24
Schéma 21. Carbozinciation de cyclopropènes.....	26

Schéma 22. Mécanisme de la réaction de Kulinkovich et sa modification par de Meijere.	27
Schéma 23. Synthèse de tripeptides utilisant la réaction de Kunlikovich-de Meijere	28
Schéma 24. Cyclopropanation par l'élimination réductrice d'un organoferreux	29
Schéma 25. Utilisation d'un catalyseur de platine pour la synthèse totale de divers produits naturels tricycliques	30
Schéma 26. Différents diastéréoisomères possibles	32
Schéma 27. Principe de la zinciocyclopropanation	33
Schéma 28. Premiers exemples de zinciocyclopropanation racémique rapportés	34
Schéma 29. Formation des carbénoïdes mono- et <i>gem</i> -dizinciques	37
Schéma 30. Comportement de l'alcool cinnamylique dans les conditions séminales de zinciocyclopropanation	37
Schéma 31. Difficulté d'obtenir une réaction énantiosélective avec deux groupements directeurs	38
Schéma 32. Obtention majoritaire des iodocyclopropanes <i>cis</i> et <i>trans</i>	45
Schéma 33. Couplage de Negishi utilisant des zinciocyclopropanes	55
Schéma 34. Couplage croisé de Negishi à partir du cyclopropyle Grignard	55
Schéma 35. Couplage croisé de Negishi sur un dérivé cyclopropanique 1,2,3-substitué	56
Schéma 36. Fonctionnalisations possibles après une transmétallation cuivre-zinc ¹⁰⁵	61
Schéma 37. Addition énantiosélective de zinciocyclopropanes sur des aldéhydes	64
Schéma 38. Formation du diorganozincique et du triorganozincate	64
Schéma 39. Cas particulier de l'isocyanate	69
Schéma 40. Explication de la résolution cinétique	73
Schéma 41. Obtention de la cyclopropylcétone et du cyclopropylméthanol	76
Schéma 42. Fonctionnalisation des zinciocyclopropanes	77
Schéma 43. Réaction de Simmons-Smith à partir d'alcoolates de zinc chiraux	80
Schéma 44. Mode d'activation d'une réaction de cyclopropanation par un acide de Lewis	83
Schéma 45. Cyclopropanation énantiosélective d'alcènes non fonctionnalisés par Shi	86
Schéma 46. Cyclopropanation énantiosélective à l'aide d'un acide phosphorique chiral	87
Schéma 47. Chemins réactionnels possibles pour la formation du cyclopropylborinate	90

Schéma 48. Explication de la mauvaise énantiosélectivité.....	91
Schéma 49. Explication de la formation majoritaire du dérivé cyclopropanique 56a	92
Schéma 50. Explications potentielles pour la formation de 56a malgré la préformation de l'alcoolate.....	92
Schéma 51. Parachèvement à l'iode de la zinciocyclopropanation énantiosélective	93
Schéma 52. Cas particulier du <i>cis</i> -hexénol.....	103
Schéma 53. Cas particulier de l'alcool cinnamylique <i>cis</i>	104
Schéma 54. Premiers exemples de couplages de Suzuki impliquant des dérivés d'acides cyclopropylboroniques.	108
Schéma 55. Comportement des trialkylboranes et dialkylborinates en présence de OH ⁻ .	109
Schéma 56. Comportement de 65 et 66 lors du couplage de Suzuki selon Soderquist.....	110
Schéma 57. Nouvelle stratégie pour l'obtention des dérivés cyclopropylcétones.....	117
Schéma 58. Utilisation de la réaction d'hydroboration de vinylcyclopropane en synthèse totale	120
Schéma 59. Explication de la diastéréosélectivité de la réaction d'hydroboration	120
Schéma 60. Effet d'un alcool libre lors de la réaction d'hydroboration.....	121
Schéma 61. Explication de la diastéréosélectivité lors de la formation de 81h	122
Schéma 62. Synthèse du (–)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-dictyoptère A selon Pietruszka.....	123
Schéma 63. Potentiel de la réaction de Matteson.....	123
Schéma 64. Réaction de Matteson sur des borinates.....	124
Schéma 65. Réaction d'halogénéation d'acides ou d'ester boroniques	126
Schéma 66. Réaction de fluoration d'acides ou d'esters boroniques.....	126
Schéma 67. Illustration de la formation <i>in situ</i> de bromure d'iode	129
Schéma 68. Réarrangement de Curtius à partir de 63h	136
Schéma 69. Cycle catalytique de la réaction de Simmons-Smith catalytique en zinc	141
Schéma 70. Réaction de zinciocyclopropanation utilisant moins de zinc.....	141

Liste des tableaux

Tableau 1. Amélioration du protocole de zinciocyclopropanation.....	35
Tableau 2. Zinciocyclopropanation diastéréosélective	36
Tableau 3. Tentative de préformation du carbénoïde	39
Tableau 4. Optimisation en utilisant Et_2Zn comme précurseur du carbénoïde	40
Tableau 5. Optimisation en utilisant $\text{IZnEt}\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$ comme précurseur du carbénoïde	41
Tableau 6. Importance de la température pour la réactivité relative des carbénoïdes	42
Tableau 7. Étendue de la zinciocyclopropanation avec les conditions optimisées.....	46
Tableau 8. Travaux de Jean-François Fournier concernant l'halogénéation des zinciocyclopropanes.	50
Tableau 9. Tentative de fluoration des zinciocyclopropanes	51
Tableau 10. Optimisation de la réaction de Negishi	58
Tableau 11. Étendue du couplage de Negishi.....	60
Tableau 12. Optimisation de la formation du cyclopropylcuprate	62
Tableau 13. Optimisation de la formation du triorganozincate mixte	66
Tableau 14. Électrophiles utilisés lors de la fonctionnalisation du triorganozincate mixte	68
Tableau 15. Optimisation de la quantité d'isocyanate.....	69
Tableau 16. Étude de l'addition du diorganozincique mixte sur des aldéhydes	75
Tableau 17. Ligands testés lors de la zinciocyclopropanation énantiosélective.....	88
Tableau 18. Optimisation du couplage croisé de Suzuki	97
Tableau 19. Étendue de la zinciocyclopropanation énantiosélective.....	100
Tableau 20. Optimisation sur une échelle de 5 mmol.....	102
Tableau 21. Couplage croisé de Suzuki utilisant un dérivé cyclopropylborane.....	110
Tableau 22. Partenaires électrophiles pour le couplage croisé de Suzuki.....	112
Tableau 23. Efforts vers une réaction de couplage de Suzuki impliquant des hétéroaryles	114
Tableau 24. Couplage de Suzuki carbonylatif.....	116
Tableau 25. Réaction d'iodation d'alkyles boranes par X_2 en présence de base	125

Tableau 26. Optimisation de la réaction d'iodation	128
Tableau 27. Tentative de bromation du borinate de cyclopropyle	130
Tableau 28. Conditions réactionnelles testées lors de la réaction d'oxydation de 54a	131
Tableau 29. Tentative de formation de cyclopropylamines	133

Liste des abréviations

$[\alpha]_D$	rotation optique; raie D du sodium
°C	degrés Celsius
9-BBN	9-borabicyclo(3,3,1)nonane
A.L.	acide de Lewis
acac	acétylacétone
aq.	aqueux
atm.	atmosphère
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	benzyle
Bu	butyle
CAM	molybdate d'ammonium et sulfate cérique
CAN	nitrate d'ammonium cérique
cat.	catalyseur
Cbz	carboxybenzyle
COD	1,5-cyclooctadiène
Cy	cyclohexyle
d	doublet
dba	<i>trans,trans</i> -dibenzylidène acétone
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
dd	doublet de doublet
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
DFT	<i>density functional theory</i>
DIAD	azodicarboxylate de diisopropyle
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DMS	sulfure de diméthyle
DMSO	sulfoxyde de diméthyle
DOSP	<i>N</i> -(dodecylbenzènesulfonyl)prolinate
dt	doublet de triplets
DTBAD	azodicarboxylate de di- <i>tert</i> -butyle
<i>E</i>	<i>entgegen</i>
E+	électrophile
ee	excès énantiomères

équiv.	équivalent
Et	éthyle
g	gramme
GC-MS	chromatographie en phase gazeuse haute performance suivie d'une spectrométrie de masse.
GEA	groupement électroattracteur
GF	groupement fonctionnel
GP	groupement protecteur
<i>GP</i>	groupement partant
h	heure
HRMS	spectre de masse haute résolution
Hz	hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
i. e.	<i>id est</i>
IBX	acide 2-iodoxybenzoïque
Icp	isopinocamphéyl
IR	infra rouge
<i>m</i>	méta
m	masse
<i>m</i> CPBA	acide méta-chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
MePY	pyroglutamate de méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
MIB	alcool aminé de Nugent
min	minute
mL	millilitre
mmol	millimole
mol%	pourcentage molaire
MR	mélange réactionnel
N	normalité de la solution
naphth	naphtyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzenesulfonimide

Npht	phtalimide
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PDC	dichromate de pyridinium
pdt	produit
Ph	phényle
Phe	phénylalanine
ppm	partie par million
Pr	propyle
q	quadruplet
qtité	quantité
<i>R</i>	<i>Rectus</i>
rd	ratio diastéréomérique
rdt	rendement
réf.	référence
<i>R_f</i>	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
<i>S</i>	<i>Sinister</i>
sat.	saturée
SFC	chromatographie en phase super critique
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
T	température
t.p.	température de la pièce
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TM	tamis moléculaire
TMS	triméthylsilyle
Ts	tosyle
UV	ultra violet
vs	versus
<i>Z</i>	<i>zusammen</i>
δ	déplacement chimique
μW	micro-ondes

À ma famille

Remerciements

L'écriture de cet ouvrage est pour moi une occasion inestimable pour exprimer ma gratitude envers l'ensemble des personnes sans qui cette aventure n'aurait pas été possible.

En premier lieu, je voudrais remercier le Prof. Charette pour m'avoir fait confiance et accueilli dans son groupe de recherche. Depuis mon arrivée dans le groupe, je me suis sentie extrêmement privilégiée de m'être vu confié ce projet de recherche qui, malgré ses difficultés d'ordre pratique, s'est avéré être captivant. Je suis également reconnaissante qu'il m'ait permis de participer à plusieurs congrès dont certains très prestigieux. Il m'a également permis de contribuer dans de nombreux projets et ainsi d'obtenir de nombreuses publications. Le Prof. Charette a toujours eu à cœur la formation de ses étudiants dans le respect de leur propre implication. Dans mon cas, j'ai toujours trouvé qu'il me poussait toujours un peu plus loin que là où je pensais pouvoir aller et je l'en remercie.

On ne le cachera pas, le groupe Charette ne serait pas ce qu'il est sans l'apport inestimable de Barbara Bessis. Outrepasant de beaucoup ses fonctions d'ajointe administrative, *notre* Barbara est toujours là, surtout pour les étudiants étrangers, pour nous aider dans toutes nos démarches. Elle a aussi toujours un petit mot gentil pour nous mettre un peu de baume au cœur quand nécessaire.

Je tiens à remercier le personnel de l'Université de Montréal et en particulier le personnel du service de spectrométrie de masse, de RMN et de l'atelier mécanique qui n'économise jamais leur temps quand il s'agit de nous rendre service. Je suis également redevable à Lyne Laurin sans qui je ne serais sans doute plus inscrite à l'université depuis plusieurs années!

Je voudrais également remercier mes collègues de laboratoire, en particulier les anciens pour leur accueil à mon arrivée, leurs précieux conseils et tous pour les bons moments qu'on a partagés. J'ai bien sûr une pensée particulière pour Arnaud Voituriez et

Louis-Philippe Beaulieu avec qui la collaboration a été « très appréciée ». Un grand merci à tous mes correcteurs de chapitres de thèse (Vincent Lindsay, Gérald Lemonnier, Louis-Philippe Beaulieu, David Marcoux et Sébastien Goudreau) mais également à tous ceux qui ont relu mes publications, demandes de bourses, etc. Je pense en particulier à James Mousseau.

J'ai également eu besoin d'un sérieux coup de pouce de la part de ma maman et mon papa. Eux aussi ont eu la dure tâche de me soutenir tout au long de ces 27 dernières années. Cette tâche s'est encore compliquée durant ces quatre années avec un océan et 6 h de décalage horaire entre nous. J'ai également une pensée pour ma sœur Camille et « *mes* » bébés Quentin et Louise qui, avec leur adorable petite bouille (pas la tienne Cam!), m'ont souvent aidé à garder les pieds sur terre.

Enfin, un immense merci à Sébastien, mon conseiller personnel. Je mesure ma chance d'avoir toujours quelqu'un à qui parler de mon projet, quelqu'un pour se réjouir de mes succès et me soutenir face à mes échecs. Tu n'as vraiment pas eu la tâche facile, mais, jour après jour, tu as veillé sur mes progrès tout autant que sur mon moral et mon bien-être. Je n'en serais pas arrivé là sans toi. Merci!

Chapitre 1 Introduction

1.1 Les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués

Avec leurs trois centres stéréogéniques consécutifs, les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués suscitent depuis longtemps un intérêt élevé dans la communauté scientifique. Leur existence naturelle fascine et témoigne de leur stabilité inattendue. Comme tous les autres dérivés cyclopropaniques, leur réactivité inhabituelle pour un cycle entièrement carboné, ainsi que la grande densité de leurs centres stéréogéniques, en fait des intermédiaires précieux dans la synthèse de molécules complexes. L'intérêt suscité par les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués dépasse cependant les frontières de la synthèse organique. Leurs structures tridimensionnelles particulières, leur stabilité relative *in vivo* et leurs activités biologiques variées en font, également, des outils de choix en chimie médicinale.

1.1.1 Les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués dans la nature

De nombreux dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués naturels ont été isolés à partir de différentes espèces vivantes.¹ Nombreux d'entre eux présentent d'intéressantes propriétés biologiques.² Par exemple, l'acide chrysanthémique et ses dérivés sont de puissants insecticides,³ l'hamavellone B présente une activité anti-malariale et cytotoxique⁴ et la dysibétaïne CPb présente une affinité pour un récepteur au glutamate⁵ (Figure 1). La multifidone, un composé cytotoxique,⁶ la 18-hydroxy-*ent*-trachyloban-3-one, un vasodilatateur,⁷ et la salvileucaline B, qui présente une toxicité contre plusieurs lignées cancéreuses,⁸ sont également de bons exemples des diverses structures et des diverses activités que présentent ces dérivés cyclopropaniques naturels. Parmi les exemples classiques de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués naturels biologiquement actifs, on peut également citer l'ambruticine, un antibiotique antifongique découvert en 1977⁹ et dont les dérivés font, encore aujourd'hui, l'objet de plusieurs brevets.¹⁰ Ces produits naturels bien connus ont fait l'objet de diverses synthèses totales dont certaines seront détaillées dans les sections suivantes.¹¹

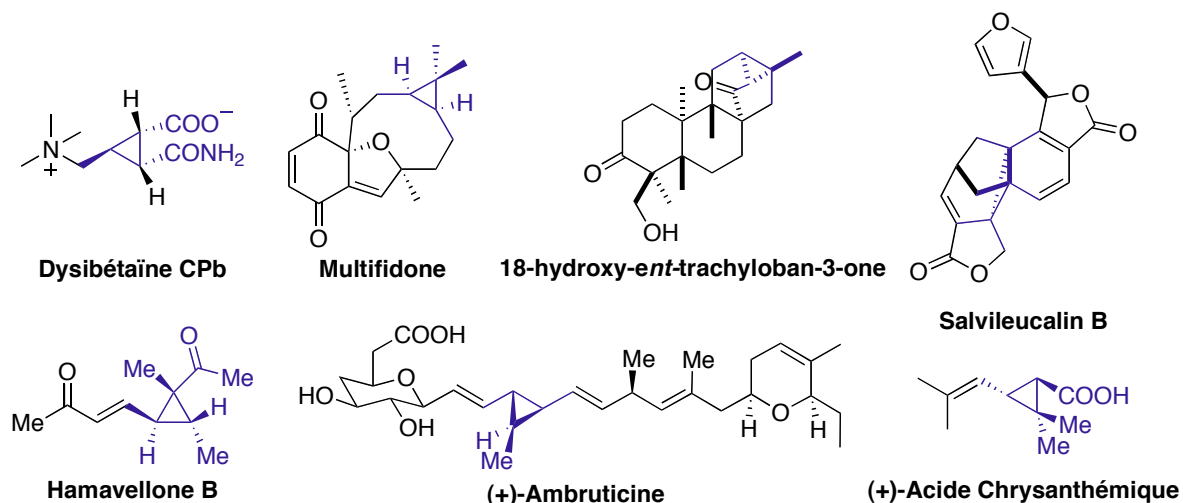


Figure 1. Dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués naturels

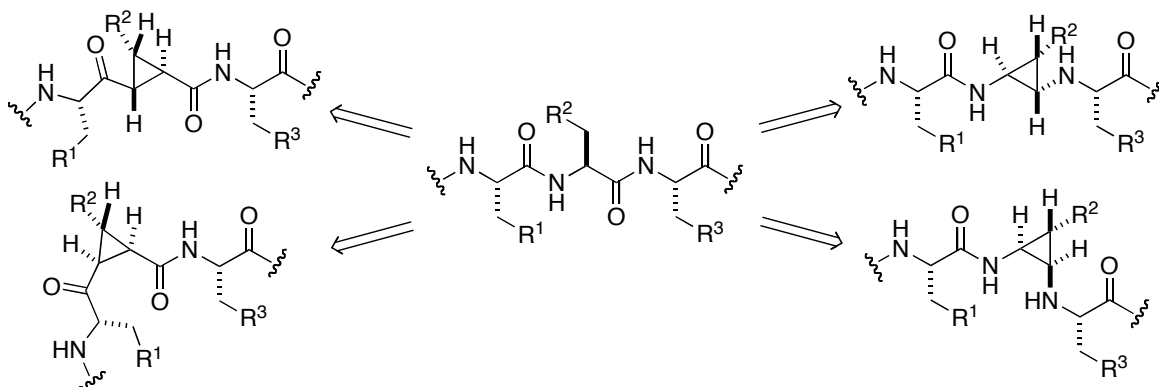
Le grand nombre de dérivés cyclopropaniques naturels biologiquement actifs a conduit les chimistes médicaux à s'intéresser plus particulièrement à ces composés. D'ailleurs, ils sont, aujourd'hui, des outils de choix lors du processus de recherche de nouveaux principes actifs.

1.1.2 Importance des dérivés cyclopropaniques en chimie médicinale

Avec ses angles de liaison hors du commun, le plus petit des cycles carbonés présente une géométrie très particulière. Cette particularité structurale a rapidement soulevé l'intérêt des chimistes médicaux, pour qui la structure tridimensionnelle des molécules est critique. En effet, non seulement les dérivés cyclopropaniques orientent des groupements dans des directions spécifiques, mais ils permettent également d'augmenter la rigidité globale de la molécule. Ceci est d'autant plus intéressant que, si les cyclopropanes sont capables de fixer la molécule dans sa conformation active, la proportion de molécules efficaces se voit augmenter, ce qui résulte *de facto* en un accroissement de l'activité biologique. Par ailleurs, en réduisant la flexibilité d'une molécule, les profils de sélectivité observés sont généralement meilleurs car la molécule ne peut pas, ou du moins plus difficilement, accommoder d'autres géométries. Les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-

substitués ont montré leur efficacité dans ce domaine en permettant de fixer, au sein d'un peptide biologiquement actif, la conformation de la chaîne latérale d'un acide aminé (Schéma 1, Figure 2). Cette stratégie a notamment été employée par Martin lors de l'étude d'un peptide biologiquement actif.¹² La synthèse et l'étude de l'activité biologique d'analogues cyclopropaniques ont permis d'identifier la conformation active du peptide et d'acquérir ainsi des informations sur la géométrie de l'enzyme étudiée, dont la structure tridimensionnelle n'était alors pas connue. Dans ce cas précis, la rigidité introduite dans le système n'a malheureusement pas permis d'obtenir une nette augmentation de l'activité biologique. La conformation réactive du peptide est donc sans doute légèrement différente de celle adoptée par la chaîne latérale au sein du mimique.

Schéma 1. Mimiques possibles d'un peptide en utilisant des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués¹²



La modification des peptides à l'aide de dérivés cyclopropaniques permet également d'allonger le temps de vie d'un peptide actif *in vivo*. En effet, l'utilisation de dérivés cyclopropaniques à la place des liens amides, facilement hydrolysables *in vivo* par de nombreuses enzymes, permet une détérioration moins rapide du peptide dans l'organisme. La proportion de molécules actives arrivant intactes au récepteur cible est donc plus grande.

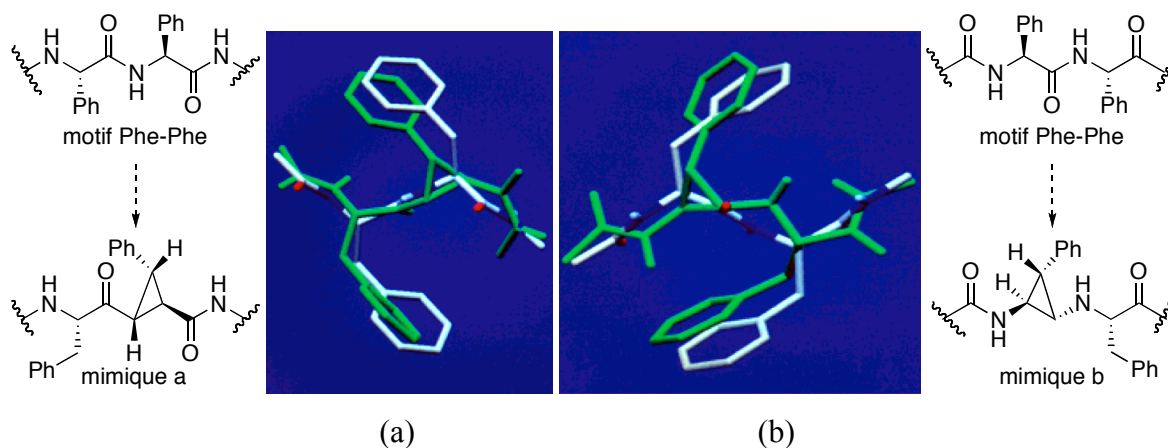


Figure 2. Superposition des modèles moléculaires correspondant à Phe-Phe (blanc) et à son analogue basé sur un dérivé cyclopropanique (vert) dans une conformation de brin β . Pour obtenir un recouvrement, (a) le phényle d'une Phe est dans une conformation *gauche* (-), (b) le phényle est dans une conformation *anti*.¹²

Ainsi, qu'ils soient utilisés pour leur structure tridimensionnelle, leur plus grande rigidité ou leur stabilité relative *in vivo*, les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués sont d'un intérêt élevé en chimie médicinale. De ce fait, ils sont présents dans de nombreux médicaments-phares de ces dernières années,¹³ et, au cours de la seule année 2009, plus d'une dizaine de brevets contenant des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués biologiquement actifs ont été déposés par des industries pharmaceutiques.¹⁴ Les activités biologiques de ces composés synthétiques s'avèrent tout autant variées que celles des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués naturels. En effet, certains permettent de lutter contre les parasites^{14d)} alors que d'autres influent sur les troubles du sommeil^{14e)} ou la réplication de virus tels que ceux de l'hépatite C ou du VIH (Figure 3).¹⁴ⁱ⁾ Quelques exemples de ces nouvelles molécules brevetées sont présentés ci-dessous.

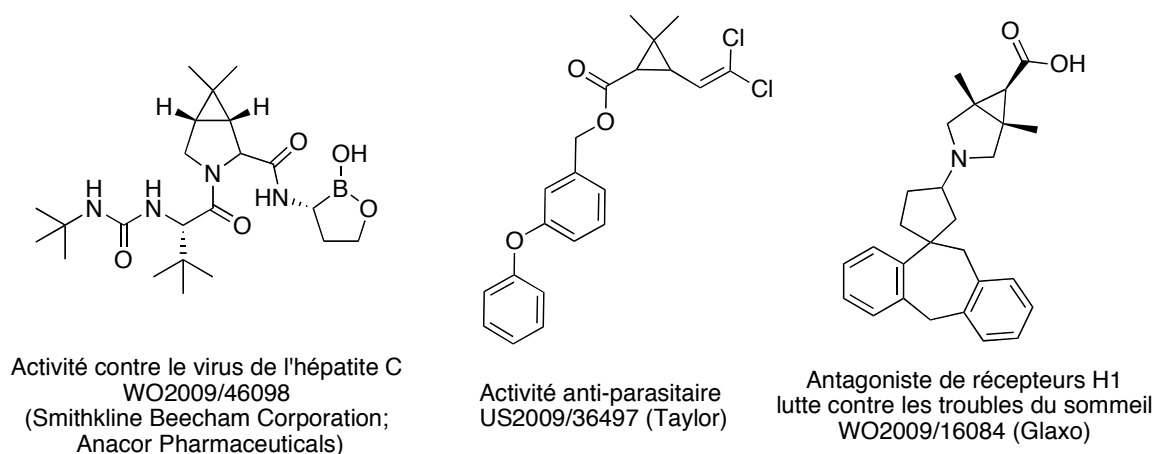


Figure 3. Exemples de dérivés 1,2,3-substitués biologiquement actifs brevetés au cours de l'année 2009

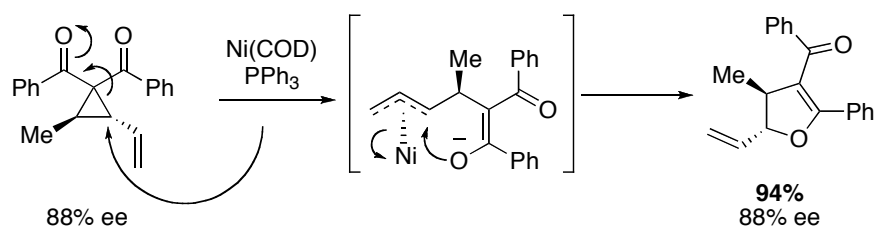
Si les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués sont des composés intéressants en chimie médicinale, leur réactivité inhabituelle et leur forte concentration en centres stéréogéniques en font également des outils très importants pour les chimistes de synthèse.

1.1.3 Importance des dérivés cyclopropaniques en chimie organique

L'extraordinaire tension de cycle qui serait générée lors de la formation d'un dérivé cyclopropanique avec, tel triangle équilatéral, des angles de liaisons de 60° , rendrait leur viabilité extrêmement limitée. Afin de réduire cette tension de cycle, les liens C–C ne sont pas directement issus des orbitales sp^3 mais plutôt d'orbitales possédant un caractère p assez élevé. Ces liens sont appelés « bananes » et l'angle résultant entre les liaisons C–C est d'environ 78° . L'hybridation résultante des liens C–H du cyclopropane s'approche d'une hybridation sp^2 . Les propriétés chimiques de ces molécules néanmoins tendues sont donc souvent comparées à celles des doubles liaisons. Ces propriétés inhabituelles pour un cycloalcane, qu'elles soient dues à la tension de cycle ou au caractère sp^2 des liaisons, ont été largement utilisées pour la synthèse de molécules complexes.¹⁵ Pour le cas particulier des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués, les exemples sont légèrement plus limités.

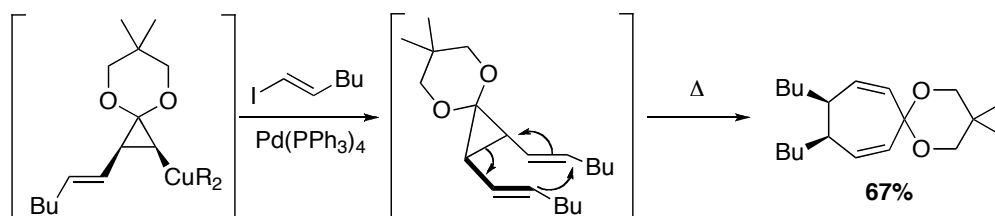
Parmi les transformations décrites dans la littérature utilisant des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués, on retrouve notamment le réarrangement des acylcyclopropanes en dihydrofurane. Un exemple de ce réarrangement utilisant du Ni^0 a été publié par Johnson (Schéma 2).¹⁶ Dans ce cas, l'utilisation d'un substrat énantiométrique conduit à la formation du dérivé dihydrofurane correspondant sans perte de l'information stéréogénique.

Schéma 2. Synthèse d'un dihydrofurane à partir d'un acylcyclopropane



À partir de dérivés cyclopropaniques portant deux groupements vinyles, un réarrangement de Cope, induit par chauffage, permet la formation de cycloheptadiènes (Schéma 3).¹⁷ Dans l'exemple illustré ci-dessous, l'intermédiaire réactionnel est synthétisé lors d'une réaction de couplage entre un cupriocyclopropane et un iodure de vinyle en présence d'un catalyseur de palladium. Le réarrangement de Cope a lieu *in situ* pour former le cycloheptadiène correspondant. Grâce à l'état de transition bateau de la réaction, seul l'isomère *cis* est observé.

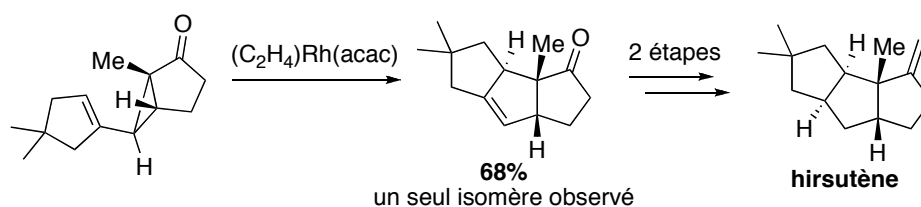
Schéma 3. Réarrangement de Cope menant à un cycloheptadiène



Une autre réaction largement utilisée est la réaction de cycloisomérisation qui permet, à partir de dérivés cyclopropaniques substitués par un groupement de type vinyle,

la synthèse de cyclopentènes.¹⁸ Cette stratégie a notamment été utilisée pour la synthèse de l'hirsutène,¹⁹ mais également de nombreux autres produits naturels (Schéma 4).²⁰

Schéma 4. Synthèse de l'hirsutène via une cycloisomérisation d'un dérivé cyclopropanique



1.2 Synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués

L'attrait biologique et synthétique soulevé par les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués a conduit au développement de plusieurs méthodes pour leur synthèse.²¹ Parmi elles, se trouvent trois méthodes principales. La première inclut l'ensemble des réactions de cyclisation. Les trois atomes de carbones cyclopropaniques sont alors liés entre eux avant la formation du cycle. La seconde consiste en l'utilisation de carbènes ou de carbénoïdes qui réagissent avec des alcènes pour former les dérivés cyclopropaniques selon des réactions de cycloaddition de type (2+1). Enfin, la troisième avenue conduisant à la formation de dérivés 1,2,3-substitués est constituée des réactions d'addition sur des cyclopropènes. Le cycle à trois chaînons est alors construit antérieurement à la formation du dérivé cyclopropanique.

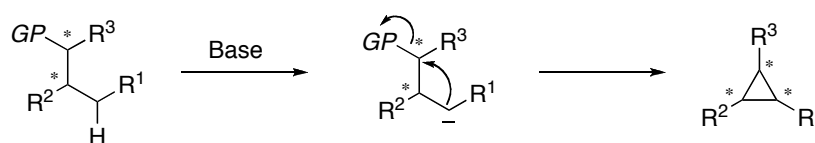
1.2.1 Cyclisations

1.2.1.1 Cyclisations classiques

Contrairement à une réaction de cycloaddition, lors d'une cyclisation, les trois atomes de carbone qui formeront le cyclopropane sont liés entre eux avant la formation du cycle. La plupart de ces méthodes reposent donc sur la formation d'un carbanion suivie de l'expulsion d'un groupement partant en β (Schéma 5). Lors de ces réactions, l'élimination

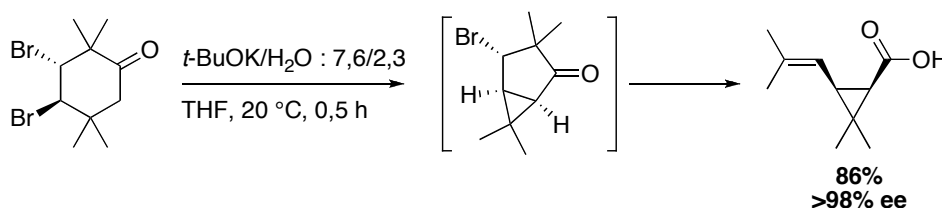
du groupement partant, par une réaction de type S_N2 , provoque une inversion de Walden du carbone auquel il est lié. La stéréochimie de ce centre est donc contrôlée par le substrat. À l’opposé, la formation du carbanion détruit l’information stéréogénique du carbone portant le groupement R^1 , ce qui résulte en la formation du produit thermodynamique présentant le moins d’interactions stériques. La stéréochimie absolue de deux centres doit donc être installée avant la réaction de cyclisation et celle du troisième centre sera contrôlée lors de la réaction.

Schéma 5. Schéma général d’une réaction de cyclisation



Ces réactions de cyclisation sont très utilisées en synthèse. On peut mentionner, par exemple, une synthèse de l’acide chrysanthémique *cis* publiée par le laboratoire du Prof. Krief utilisant deux réactions en cascade, soit la cyclopropanation par contraction de cycle suivie d’une fragmentation pour obtenir le produit désiré (Schéma 6).¹¹ Lors de cette réaction, une déprotonation est effectuée en α de la cétone. L’anion ainsi formé peut effectuer une substitution nucléophile de l’atome de brome situé en β , formant ainsi un intermédiaire bicyclique. Ce dernier fragmente pour donner, dans un excellent rendement et avec un excellent excès énantiomère, l’acide chrysanthémique *cis* désiré.

Schéma 6. Synthèse de l’acide chrysanthémique *cis* par le groupe de Krief

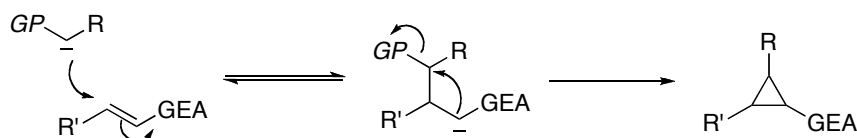


De multiples variantes de ce type de réaction, utilisant divers nucléophiles et divers groupements partants, ont été publiées. Les groupements partants sont généralement des halogénures, mais ils peuvent également être des triflates²², des carbamates²³ ou des époxydes.²⁴ Les nucléophiles sont, en grande majorité, des anions obtenus par déprotonation en α d'un groupement électroattracteur, mais peuvent également être des composés organométalliques ou même *gem*-dimétalliques.²⁵ Cependant, les cyclopropanations par cyclisation sont peu convergentes puisqu'aucun nouvel atome n'est introduit dans le squelette de la molécule lors de cette étape.

1.2.1.2 Fermeture de cycle initiée par addition sur un système α,β -insaturé

Une variante très utilisée de ces réactions de cyclisation est la fermeture de cycle initiée par addition sur un système α,β -insaturé. En effet, l'addition d'un nucléophile sur un système α,β -insaturé permet la formation d'un anion qui peut alors déplacer un groupement partant en β afin de former un cyclopropane comme lors d'une cyclisation classique.

Schéma 7. Séquence d'addition et d'élimination sur des systèmes α,β -insaturés

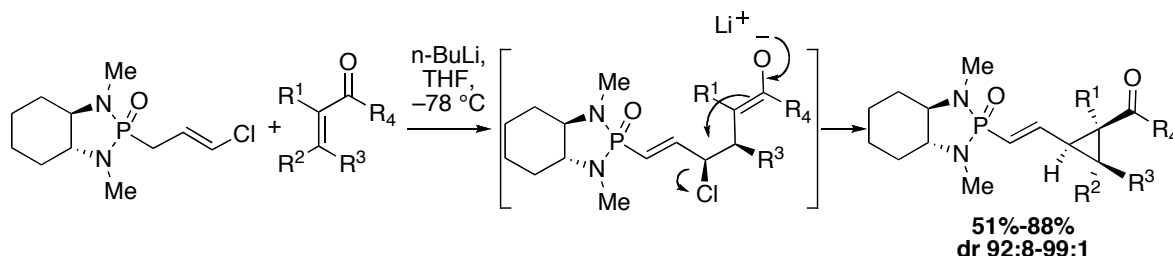


Cette méthode, très utilisée, a néanmoins le désavantage de ne pas être stéréospécifique à la géométrie de la double liaison. En effet, tout comme lors des réactions de cyclisation, le produit formé sera celui présentant le moins d'interactions stériques. Cependant, la diastéréosélectivité de ces réactions est généralement très bonne et l'obtention de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués par cette méthode est assez répandue.

Les nucléophiles utilisés sont la plupart du temps des ylures. Le groupement partant nécessaire à la fermeture du cycle fait alors partie intégrante du nucléophile. Mais ce

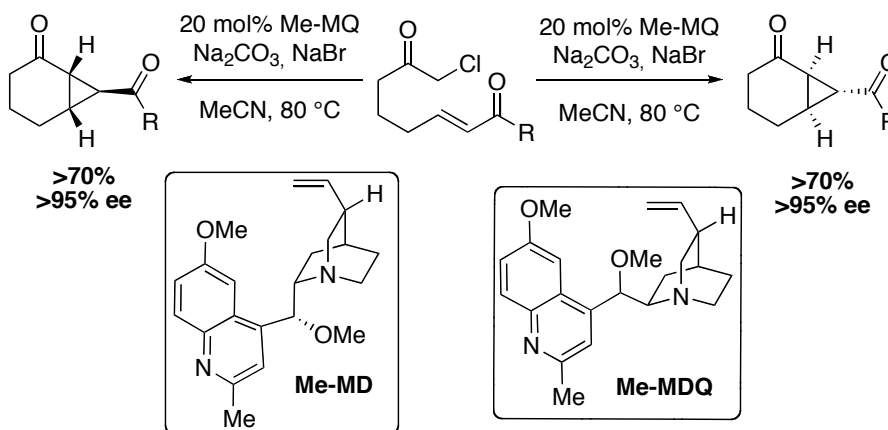
synthèse de divers dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués avec de très bons ratios diastéréomériques (Schéma 9).

Schéma 9. Utilisation d'un phosphonamide chiral pour la synthèse de divers dérivés cyclopropaniques 1,2,3-trisubstitués.



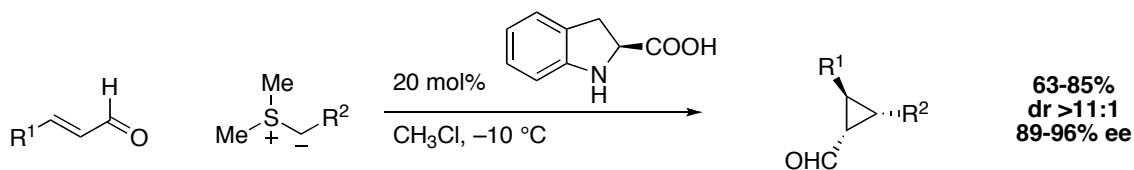
Il est également possible de transmettre l'information chirale par l'intermédiaire de l'accepteur de Michael^{29,27} ou par un catalyseur.^{29,34} En particulier, l'utilisation de l'organocatalyse a permis d'obtenir d'excellents résultats dans ce domaine en utilisant une amine chirale en quantité sous-stoechiométrique. Ceci a notamment été réalisé par Gaunt lors d'une réaction de cyclopropanation intramoléculaire (Schéma 10).³⁶

Schéma 10. Réaction de cyclopropanation intramoléculaire organocatalytique



Une version intermoléculaire très efficace a également été développée par MacMillan à l'aide de l'acide (*S*)-2-dihydroindolique et d'un ylure de soufre (Schéma 11).²⁹

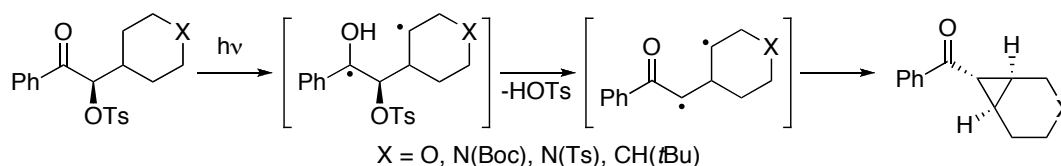
Schéma 11. Réaction de cyclopropanation organocatalysée par un dihydroindole en présence d'un ylure de soufre



1.2.1.3 Photocyclopropanation

Certaines réactions de photocyclisation ont également été développées pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués. Cependant, les énantio- et diastéréosélectivités observées ne sont pas encore synthétiquement utiles. En particulier, une réaction de photocyclopropanation a été développée par le groupe de Wessig.³⁷ Cette réaction met en présence une cétone portant un groupement partant en α . Lors de l'irradiation ($h\nu$), un transfert d'hydrogène, suivi de l'élimination du groupement partant (OTs), conduit à la formation de deux radicaux qui transmettent la chiralité vers le carbone pro-chiral adjacent. Des excès énantiomères allant jusque 55% sont ainsi obtenus.

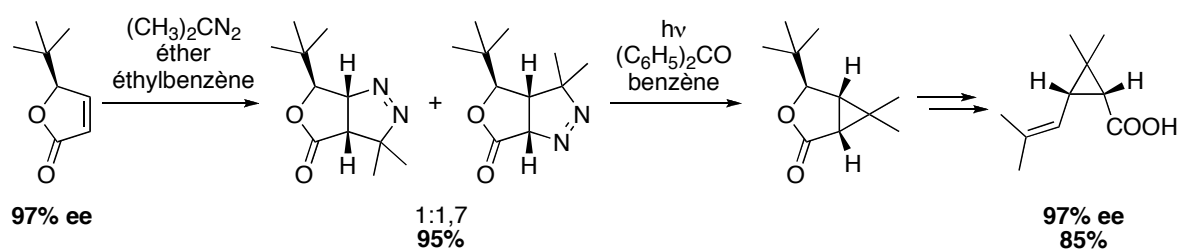
Schéma 12. Photocyclisation énantiosélective de cétones



Enfin, bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler d'une réaction de cyclisation, d'autres types de photocyclopropanation existent. En effet, les systèmes α,β -insaturés peuvent effectuer des réactions de cycloaddition (3+2) avec des composés diazoïques. Après extrusion photochimique d'une molécule d'azote, le dérivé cyclopropanique désiré est obtenu. Le plus souvent, seuls le diazométhane et le 2-diazopropane sont utilisés. La sélectivité faciale de la cycloaddition peut être contrôlée par un substrat chiral. L'utilisation d'un substrat énantioenrichi peut alors conduire à la formation de dérivés cyclopropaniques

énantioenrichis avec d'excellents excès énantiomères, comme le témoigne une autre synthèse de l'acide chrysanthémique *cis*, cette fois-ci effectuée par le groupe de Franck-Neumann (Schéma 13).³⁸ La mauvaise régiosélectivité observée lors de la réaction de cycloaddition (1:1,7) ne porte pas à conséquences, puisque chacun des deux régioisomères conduit, après extrusion de la molécule d'azote, à la même molécule.

Schéma 13. Synthèse de l'acide chrysanthémique *cis* par le groupe de Franck-Neumann



Malgré les nombreuses avancées dans ce domaine, les réactions de cyclisation sont bien souvent seulement diastéréosélectives et certains diastéréoisomères, par exemple ceux dont tous les substituants sont *cis* les uns par rapport aux autres, sont difficiles à obtenir par ces méthodes. Afin de rendre ces réactions énantiosélectives et d'améliorer la versatilité des réactions, d'autres modes de formation de dérivés cyclopropaniques ont été développés. En particulier, les cycloadditions de type (2+1) faisant intervenir des carbènes métalliques ou des carbénoïdes ont donné de bons résultats.

1.2.2 Cyclopropanation à l'aide de carbènes

1.2.2.1 Utilisation de carbènes non métalliques

Les carbènes non métalliques sont principalement utilisés pour la synthèse de cyclopropanes mono- ou bis-halogénés. Leur réaction chélotropique avec un alcène est stéréospécifique à la double liaison. S'il y a lieu, le troisième centre est principalement contrôlé par des interactions stériques. Même si les diastéréosélectivités observées sont

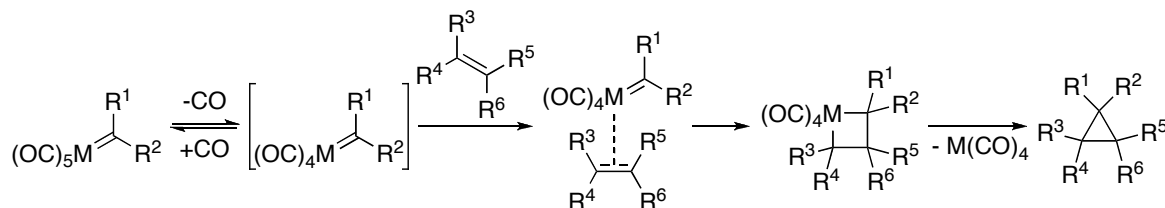
parfois bonnes,³⁹ la diversité des carbènes utilisables est limitée, réduisant ainsi l'intérêt de la méthode.

1.2.2.2 Utilisation de carbènes métalliques

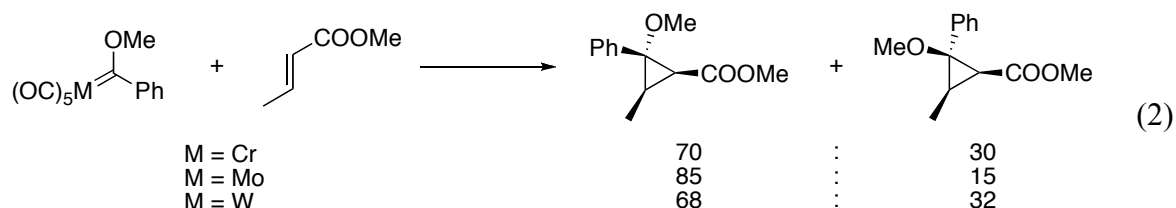
1.2.2.2.1 Les carbènes classiques de type Fischer

Lors de la réaction entre un alcène et un carbène de Fischer, l'utilisation de conditions réactionnelles spécifiques permet de limiter les réactions secondaires de type métathèse et favorise ainsi la formation de dérivés cyclopropaniques.

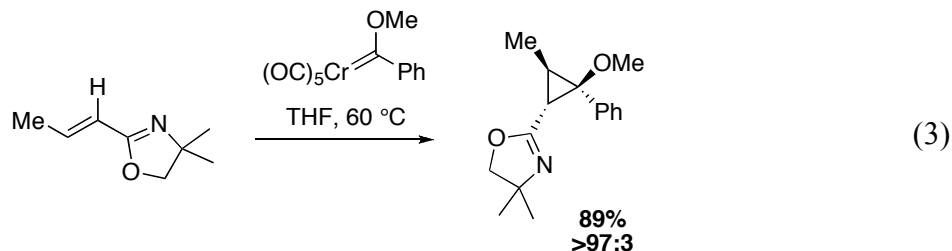
Schéma 14. Cyclopropanation d'alcènes à l'aide de carbènes de Fischer classiques



Ces réactions de cyclopropanation sont possibles à partir d'alcènes électron-pauvres, électron-riches ou non fonctionnalisés.⁴⁰ Cependant, les diastéréosélectivités sont souvent modérées en particulier pour le centre stéréogénique provenant du carbène. Les diastéréosélectivités varient notamment en fonction du métal utilisé, mais certains exemples permettent malgré tout l'obtention de composés diastéromériquement purs (respectivement éq. 2 et éq. 3).⁴¹



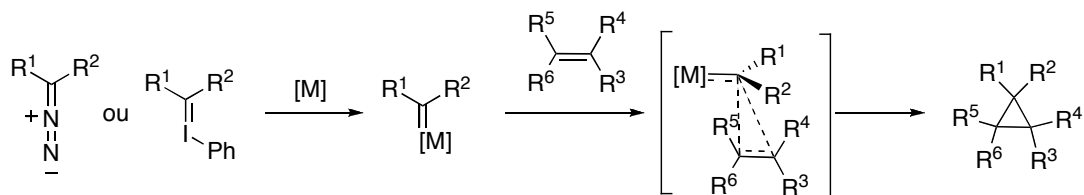
Peu d'exemples énantiosélectifs impliquant des carbènes de Fisher existent dans la littérature. Seule l'utilisation de carbènes de fer portant des phosphines chirales a permis une induction asymétrique lors de la formation de dérivés cyclopropaniques 1,2-substitués.⁴²



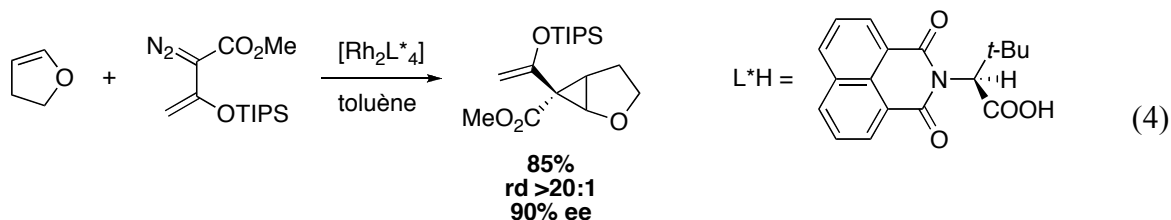
Le principal désavantage de cette méthode reste, bien entendu, l'utilisation d'une quantité stoechiométrique ou sur-stoechiométrique de métal. Ceci a conduit au développement des méthodes permettant la formation *in situ* de carbènes métalliques par la dégradation de composés diazoïques ou d'ylures d'iodonium.

1.2.2.2.2 Formation de carbènes métalliques par dégradation de composés diazoïques ou d'ylure d'iodonium

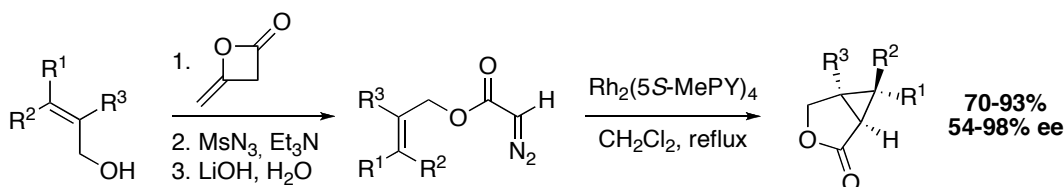
Historiquement, dans ce type de réaction, un composé diazoïque ou un ylure d'iodonium est dégradé par un catalyseur métallique, le plus souvent à base de cuivre ou de rhodium,⁴³ pour former le carbène métallique correspondant. Ce carbène peut réagir avec un alcène pour former un dérivé cyclopropanique. Le mécanisme de la réaction entre le carbène métallique et la double liaison est considéré comme étant une cycloaddition (2+1) asynchrone (Schéma 15). D'importants développements ont été effectués pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,2-substitués et les réactions intra- et intermoléculaires présentent généralement d'excellentes énantio- et diastéréosélectivités. Dans la plupart des cas, les deux diastéréoisomères peuvent être indépendamment être obtenus.

Schéma 15. Cyclopropanation utilisant un carbène métallique

En ce qui concerne, les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués les résultats sont généralement moins bons. Il existe des exemples très efficaces pour la synthèse de ces composés, en particulier en utilisant des systèmes riches en électrons déjà conformationnellement restreints, comme l'indène ou les hétérocycles insaturés (furanes, pyrroles) (éq. 4).⁴⁴



Les versions intramoléculaires conduisant à l'obtention de dérivés bicycliques présentent également des diastéréosélectivités bonnes à excellentes. En particulier, Doyle a développé une réaction de cyclopropanation intramoléculaire utilisant un dimère de rhodium énantioenrichi pour effectuer la réaction de cyclopropanation conduisant à des lactones bicycliques montrant de bons excès énantiomères (Schéma 16).⁴⁵

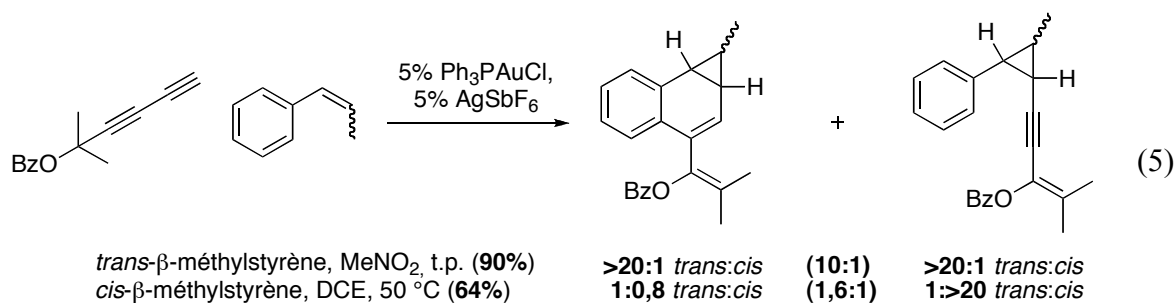
Schéma 16. Réaction de cyclopropanation intramoléculaire utilisant un catalyseur de rhodium

Enfin, les versions intermoléculaires présentant un motif *gem*-dialkyle ou *gem*-diaryle se sont parfois montrés efficaces.⁴⁶

Par contre, les versions intermoléculaires n'impliquant pas de substrat conformationnellement restreint souffrent bien souvent d'un faible diastéréocontrôle. En fait, à notre connaissance, aucun système permettant la synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués avec, à la fois, de bons rendements et un haut degré de diastéréo- et d'énantiosélectivité n'a encore été développé.

1.2.2.2.3 Autres carbènes

D'autres métaux ont été utilisés pour la cyclopropanation. En particulier, la formation de carbènes d'or à partir de triples liaisons a conduit à la formation de dérivés cyclopropaniques (éq. 5).⁴⁷



La formation de quelques dérivés 1,2,3-substitués a également été rapportée. L'utilisation d'alcènes *trans* ou de systèmes contraints stériquement conduit à de bonnes diastéréosélectivités.

Les réactions de cyclopropanation à l'aide de carbènes sont donc très efficaces, mais l'extension des différentes méthodologies à la synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-trisubstitués est bien souvent délicate. Une stratégie voisine de l'utilisation de carbènes et également très utilisée pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués est l'utilisation de carbénoïdes.

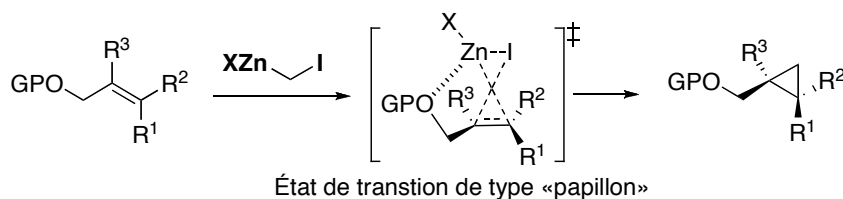
1.2.3 Cyclopropanation à l'aide de carbénoïdes

Les carbénoïdes sont des espèces très réactives possédant un carbone lié à la fois à un métal et à un groupement partant. Similaires aux carbènes, ils possèdent néanmoins une réactivité légèrement différente. Une utilisation classique de carbénoïdes est la réaction de Simmons-Smith.

1.2.3.1 Réaction de Simmons-Smith

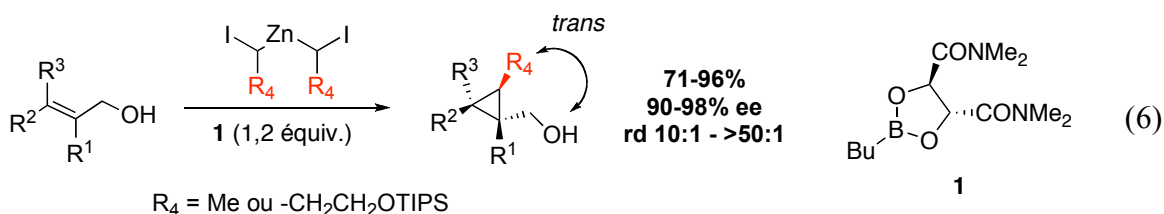
La réaction de Simmons-Smith a été décrite pour la première fois en 1958 par les auteurs qui lui ont donné son nom.⁴⁸ Elle a lieu entre un alcène et un carbénoïde de zinc. Originellement le carbénoïde de zinc utilisé était le IZnCH_2I et il était issu du traitement du diiodométhane par le couple Zn/Cu. Avec les années et devant les nombreuses utilités de cette réaction, diverses méthodes pour la synthèse du carbénoïde de Simmons-Smith, ainsi que le développement d'autres carbénoïdes, ont vu le jour.⁴⁹ En particulier, l'utilisation de carbénoïdes α -substitués a fait de la Simmons-Smith la méthode la plus fructueuse pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués. Une caractéristique intéressante de la réaction de Simmons-Smith est qu'elle est stéréospécifique. En effet, la réaction passe par un état de transition de type « papillon » et la stéréochimie de la double liaison est conservée dans le cyclopropane (Schéma 17).

Schéma 17. État de transition de la réaction de Simmons-Smith



Par ailleurs, la présence d'un groupement proximal basique permet de diriger la cyclopropanation. En effet, si une coordination est possible entre le carbénoïde de zinc électrophile et un groupement basique, la réaction devient favorisée entropiquement. Dans

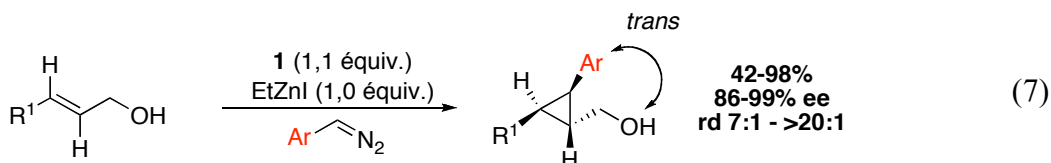
le cas des réactions de Simmons-Smith conduisant à des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués, la présence d'un groupement proximal basique permet également de moduler la diastéréosélectivité. En effet, lors de ces réactions, la coordination entre le zinc et le groupement directeur crée un encombrement stérique rejetant alors le substituant du carbénoïde de l'autre côté (*i.e.* dans une configuration *trans* par rapport au groupement directeur). Bien souvent, ceci permet un excellent contrôle de la diastéréosélectivité des trois centres du dérivé cyclopropanique. De plus, cette diastéréosélectivité peut être accentuée en présence d'un auxiliaire chiral encombrant tel le dioxaborolane chiral **1** (éq. 6) développé dans le groupe Charette.^{50,51,52} Ce ligand permet également l'obtention d'une excellente différenciation faciale lors de la cyclopropanation et, par conséquent, les excès d'énantiomères obtenus en sa présence sont souvent excellents. Cette méthode a notamment été exploitée par Jacinthe Lemay au sein du groupe Charette pour l'obtention de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-trisubstitués sous forme d'un seul diastéréoisomère hautement énantioenrichis (éq. 6).⁵⁰



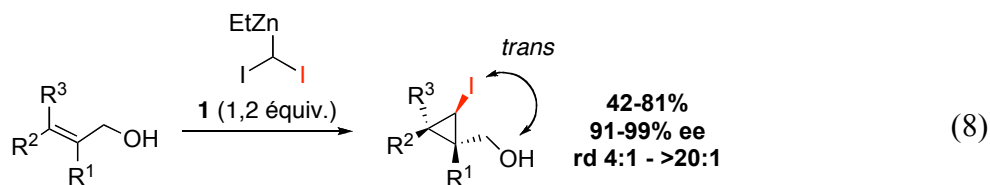
Cependant, dans cette méthodologie, la synthèse des carbénoïdes α -substitués nécessaires se fait à partir des composés *gem*-diiodés et de Et₂Zn. Or, non seulement la synthèse des composés *gem*-diiodés est parfois problématique, mais la préformation du carbénoïde, nécessaire à l'obtention de bonnes énantiosélectivités, nécessite une stabilité relative du carbénoïde correspondant. En ce qui concerne les carbénoïdes substitués par un groupement alkyle, la migration d'hydrure 1,2 est compétitive à la réaction de cyclopropanation et, en ce qui concerne ceux substitués par un groupement aryle, la faible stabilité du carbénoïde, ainsi que du réactif *gem*-diiodé de départ, n'a pas permis la réaction

de cyclopropanation avec de bons résultats. Par conséquent, seuls quelques exemples de carbénoïdes ont été utilisés avec succès.

Récemment, le problème lié à l'impossibilité d'utiliser les carbénoïdes substitués par un aryle a été résolu en utilisant un composé diazoïque et un sel de zinc pour former le carbénoïde *in situ*. Ces conditions développées par Sébastien Goudreau dans le groupe Charette se sont avérées compatibles avec le ligand chiral **1** et les dérivés cyclopropaniques correspondant ont été isolés avec de bons rendements et d'excellentes énantio- et diastéréosélectivités (éq. 7).⁵¹



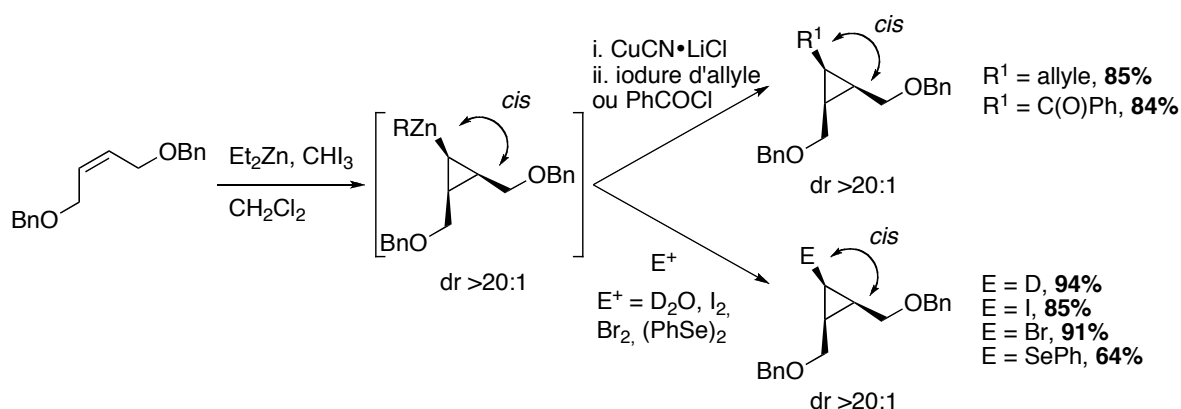
Enfin, les découvertes qui vont être décrites au cours de cette thèse ont inspiré le développement d'une réaction d'iodocyclopropanation énantiosélective qui a été développée en collaboration avec Louis-Philippe Beaulieu.⁵² Cette réaction utilise conjointement au dioxaborolane **1**, un carbénoïde α -iodé et permet l'obtention d'iodocyclopropanes avec de bons rendements, de bonnes diastéréosélectivités et d'excellentes énantiosélectivités (éq. 8).



Les iodocyclopropanes ainsi obtenus se sont avérés être des unités extrêmement versatiles et il a été possible de les fonctionnaliser par une réaction de couplage croisé de Negishi ou par un échange halogène-métal suivi d'un parachèvement avec un électrophile.

Jusqu'à maintenant toutes les méthodologies présentées basées sur la réaction de Simmons-Smith conduisent à l'introduction d'un substituant *trans* au groupement directeur. Il y a quelques années, Alexandre Gagnon et Jean-François Fournier ont montré qu'il était possible d'utiliser un carbénoïde *gem*-dizincique pour former un zinciocyclopropane. D'excellentes diastéréosélectivités ont ainsi été obtenues favorisant le diastéréoisomère dont l'atome de zinc est dans une configuration *cis* par rapport au groupement directeur (Schéma 18).^{53,54}. La fonctionnalisation subséquente des zinciocyclopropanes permet l'accès à de nombreux dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués. Malheureusement, mis à part quelques exceptions,⁵⁵ cette méthodologie n'est applicable qu'aux alcènes portant deux groupements directeurs.

Schéma 18. Zinciocyclopropanation d'alcènes portant deux groupements directeurs

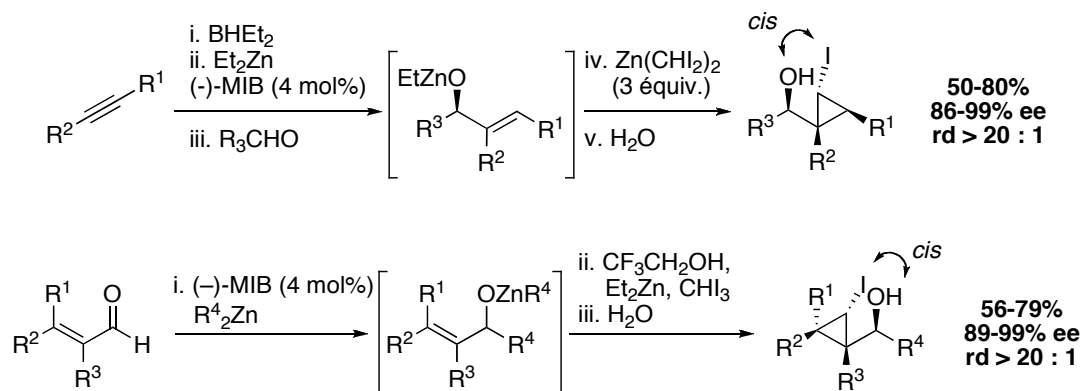


De plus, l'obtention de zinciocyclopropanes énantioenrichis est possible grâce à l'utilisation d'alcools allyliques chiraux.⁵⁴ Aucune méthode énantiosélective n'a néanmoins été développée.

Bien que très efficaces sur le plan synthétique, toutes ces réactions présentent le désavantage d'utiliser une quantité stoechiométrique d'unité chirale. L'utilisation de quantité catalytique de ligands chiraux pour la synthèse énantiosélective de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués grâce à la réaction de Simmons-Smith est très limitée. En

fait, l'unique stratégie publiée à ce propos a été utilisée par Walsh pour la synthèse d'iodocyclopropanes.⁵⁶ Au sein de cette méthodologie, il utilise, soit l'addition énantiosélective de vinylzinciques sur des aldéhydes, soit l'addition énantiosélective d'organozinciques sur des aldéhydes α,β -insaturés, pour former un alcoolate de zinc allylique énantioenrichi. Ce dernier peut ensuite diriger diastéréosélectivement l'iodocyclopropanation pour former des iodocyclopropanes 2,3-substitués énantioenrichis. Cette méthode a également permis l'obtention de bromo- et chlorocyclopropanes avec d'excellentes énantio- et diastéréosélectivités ainsi que des rendements relativement bons, compte tenu de la complexité des molécules obtenues. Encore une fois, les iodocyclopropanes ainsi obtenus sont des unités extrêmement versatiles qui permettent d'accéder à de nombreux dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués.

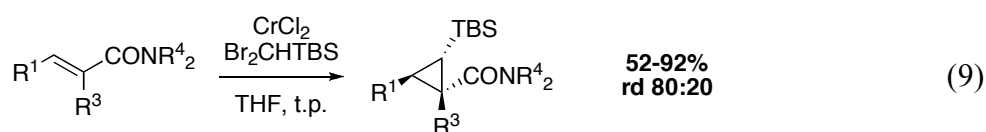
Schéma 19. Addition énantiosélective sur des aldéhydes suivie par une iodocyclopropanation



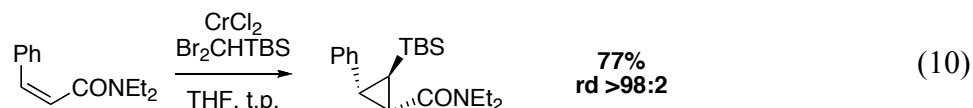
1.2.3.2 Autres carbénoïdes

Depuis la découverte de la réaction de Simmons-Smith, de nombreux autres carbénoïdes ont été étudiés. Les groupements partants ainsi que les métaux constitutifs du carbénoïde ont été modifiés. En particulier, un carbénoïde d'aluminium a été utilisé par Yamamoto⁵⁷ pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques. Cette modification de la

réaction originale a néanmoins conservé le caractère stéréospécifique de la réaction de Simmons-Smith. Les diastéréosélectivités observées sont excellentes, mais des différences de réactivité sont observées. Contrairement aux carbénoïdes de zinc, ceux à base d'aluminium permettent la synthèse sélective de cyclopropanes à partir de doubles liaisons non fonctionnalisées en présence d'alcools allyliques. Quelques années plus tard, Molander a utilisé du samarium activé par des sels de mercure pour former un carbénoïde réactif en cyclopropanation.⁵⁸ Par la suite, Lautens changea les sels de mercure pour du TMSCl.⁵⁹ Les diastéréosélectivités alors observées se sont avérées, dans certains cas, complémentaires à celles obtenues avec les conditions de Molander. Cependant, à notre connaissance, ces carbénoïdes à base d'aluminium n'ont jamais été utilisés pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués. Il existe également d'autres types de carbénoïdes qui réagissent en tant que nucléophiles dans la réaction de cyclopropanation et qui ont été utilisés avec succès pour la synthèse de ces dérivés. Par exemple, les carbénoïdes à base de chrome ont été largement utilisés pour effectuer la cyclopropanation d'oléfines pauvres en électrons.⁶⁰ L'utilisation de composés *gem*-dihalogénés a permis la formation de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués dans de bon rendements et avec de très bonnes diastéréosélectivités. En particulier, l'utilisation de Br₂CHTBS a permis la formation majoritaire du cyclopropane silylé correspondant *cis* (éq. 9).



Certains substrats font pourtant exception en privilégiant la formation du diastéréoisomère *trans* (éq. 10).



Malheureusement, aucune méthode énantiosélective utilisant ce type de carbénoïde n'a été publiée pour le moment et le mécanisme exact de la réaction (*i.e.* intermédiaire carbène ou carbénoïde) n'a pas encore été complètement élucidé.

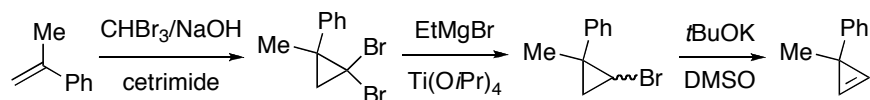
1.2.4 Dérivatisation de cyclopropènes

La dernière stratégie présentée pour la formation des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués consiste à fonctionnaliser un intermédiaire cyclique à trois carbones. Les cyclopropènes sont les substrats de choix dans ce type de réaction. Bien que cette méthode nécessite la formation préalable du cycle à trois chaînons (*ie.* le dérivé cyclopropénique), la versatilité de cette méthode ainsi que son efficacité synthétique la rendent très intéressante.

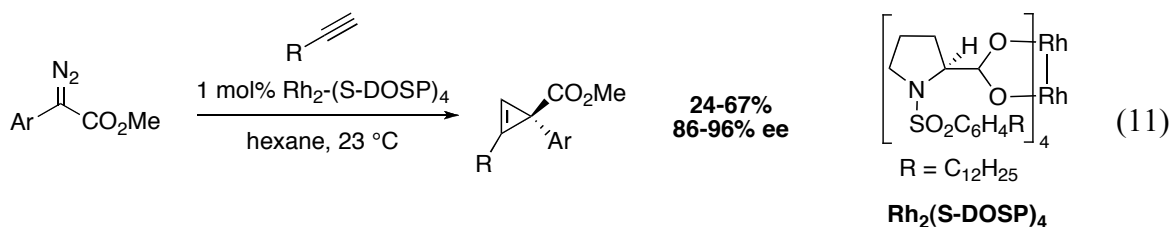
1.2.4.1 Formation des cyclopropènes

Auparavant, les cyclopropènes étaient souvent synthétisés par des réactions d'élimination sur les dérivés cyclopropaniques correspondants (Schéma 20).⁶¹ Bien que cela permette d'introduire de la complexité et des centres stéréogéniques au sein de la molécule, l'intérêt d'utiliser les cyclopropènes pour la synthèse de cyclopropanes restait limité.

Schéma 20. Synthèse de dérivés cyclopropéniques à partir de dérivés cyclopropaniques



Cependant, au cours des dernières années, de nombreuses méthodes de synthèse efficaces ont été développées et ont ainsi permis un accès, facile et sur grande quantité, à ces composés extrêmement tendus.⁶² En particulier, la réaction de cyclopropanation d'alcynes à l'aide de composés diazoïques a été largement employée pour la synthèse de cyclopropènes polysubstitués (éq. 11).^{62b}



Cette méthodologie permet la formation de cyclopropènes énantioenrichis dans des rendements décents et avec d'excellentes énantiosélectivités.

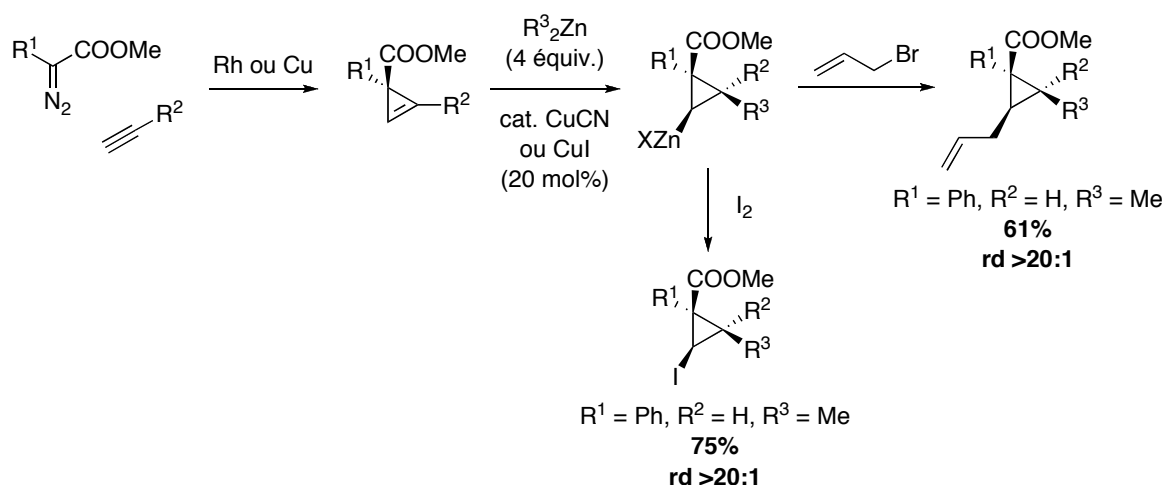
Les dérivés cyclopropéniques étant devenus plus facilement accessibles, de multiples réactions ont été développées pour la formation de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués.

1.2.4.2 Obtention des cyclopropanes à partir des cyclopropènes

Les cyclopropènes sont des unités très versatiles qui peuvent être sujets à de nombreuses réactions.⁶³ Le caractère π du cycle à 3 carbones additionné à celui de la double liaison intra-cyclique rend ces composés très réactifs face aux métaux de transition électrophiles. Les cyclopropènes sont donc sujets à de nombreuses réactions impliquant la chimie de coordination ainsi que de nombreux réarrangements. En particulier, ils sont sujets à des réactions d'hydroméallation,⁶⁴ de carboméallation,⁶⁵ de diméallation,⁶⁶ d'hydrogénation⁶⁷ et d'hydroformylation.⁶⁸ Ils sont également des substrats de choix dans de nombreuses réactions de cycloadditions comme la réaction de Pauson-Khand⁶⁹ ou des cycloadditions (3+2).⁷⁰ Ces réactions permettent souvent d'introduire, en une seule étape, une grande complexité à la molécule à travers la création de deux centres stéréogéniques contigus. L'information chirale peut alors être transmise par le substrat⁷¹ ou par un ligand externe.⁷² Suivant la nature du cyclopropène de départ, des centres quaternaires peuvent facilement être créés. Parmi toutes ces réactions, un exemple pertinent est la carboméallation de cyclopropènes récemment publiée par Fox.⁶⁵ En effet, la formation de zinciocyclopropanes fonctionnalisés, par l'addition de diorganozinciques catalysée au

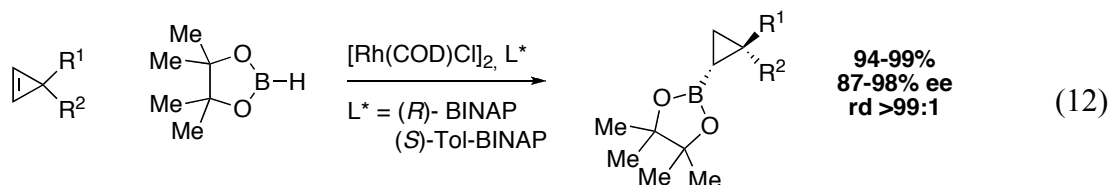
cuire sur des cyclopropénoate de méthyle, a été effectuée (Schéma 21). Les zinciocyclopropanes ainsi obtenus ont été piégés par de bons électrophiles comme H_2O ou I_2 . Étant donné que la réaction a lieu en présence d'une quantité catalytique de sels de cuivre, une réaction d'allylation a également été conduite par simple addition du bromure d'allyle au mélange réactionnel. Les ratios diastéréomériques observés sont excellents lorsque $\text{R}^2 = \text{H}$. Lorsque $\text{R}^2 \neq \text{H}$, soit lors de la formation d'un centre quaternaire, les ratios diastéréomériques varient de modérés à excellents selon la taille du groupement R^3 du diorganozincique.

Schéma 21. Carbozinciation de cyclopropènes



L'utilisation de cyclopropènes prochiraux a également permis d'utiliser ce type de réaction pour obtenir des cyclopropanes énantioenrichis par une réaction de désymétrisation à l'aide d'un catalyseur métallique chiral. À notre connaissance, bien que de nombreux systèmes utilisant une quantité catalytique d'information chirale aient été développés pour les synthèses de dérivés cyclopropaniques 1,2-substitués, seule une quantité stoechiométrique de ligand permet d'avoir accès aux dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués.⁷² Un exemple de ce type de désymétrisation publié par Gevorgyan⁶⁴ est illustré ci-dessous (éq. 12). Le cyclopropène pro-chiral est traité par du catéchol borane en présence d'un dimère de rhodium chiral. La réaction d'hydroboration conduit au dérivé

cyclopropanique correspondant avec d'excellents rendements et d'excellentes dia- et énantiosélectivités.



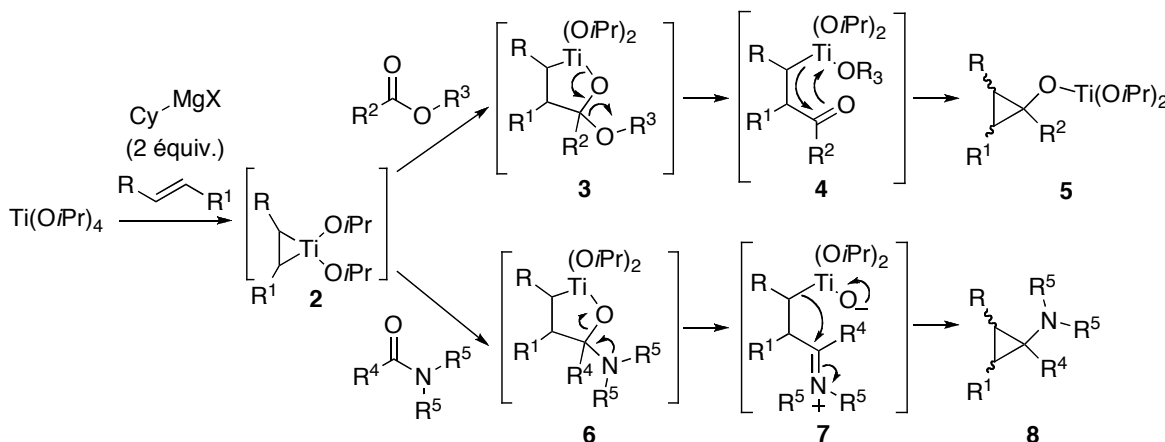
Ceci conclue la description des principales méthodes utilisées pour la formation de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués. Cependant, d'autres méthodes ont été sporadiquement ou plus largement utilisées dans la littérature.

1.2.5 Autres méthodes diverses

1.2.5.1 Réaction de Kulinkovich et ses variantes

Une réaction permettant un accès rapide et efficace aux cyclopropanes portant un hétéroatome est la réaction de Kulinkovich.⁷³ Lors de cette réaction, un excès d'organomagnésien, un ester et parfois un alcène sont mélangés en présence d'isopropoxyde de titane.

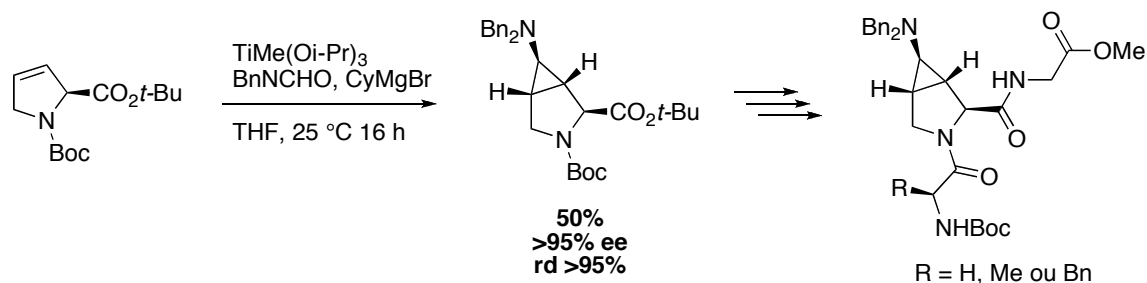
Schéma 22. Mécanisme de la réaction de Kulinkovich et sa modification par de Meijere



Le magnésien et l'isopropoxyde de titane réagissent pour former un titanacyclopropane. Si un alcène est présent dans le milieu, un échange de ligand peut alors se produire avec cet alcène pour former le titanacyclopropane désiré (**2**). Ce dernier réagit avec l'ester pour former un oxatitanacyclopentane intermédiaire **3** qui réarrange en cétone **4** puis forme le dérivé cyclopropanique **5** (Schéma 22). Si cette réaction s'est montrée très efficace pour la synthèse de cyclopropanols 2-substitués, la synthèse de cyclopropanols 2,3-substitués s'est, quant à elle, avérée difficile. En effet, seule l'utilisation du norbornène comme substrat de départ a été rapportée et elle n'a conduit qu'à un maigre 37% de rendement.⁷⁴

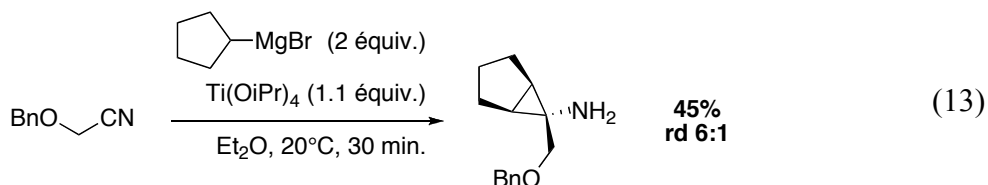
Une variante de cette réaction a été développée par de Meijere. Cette fois-ci, au lieu de réagir sur un ester, le titanacyclopropane réagit avec un amide ou un formamide afin de former un oxatitanacyclopentane **6**. Ce dernier réarrange en iminium (**7**), qui subit l'attaque nucléophile du lien Ti-C pour former la cyclopropylamine correspondante **8** (Schéma 22). Dans ce cas, l'utilisation d'alcènes 1,2-substitués a conduit aux dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués avec de bonnes diastéréosélectivités comme en témoigne le Schéma 23.⁷⁵ Dans cet exemple, le groupe de de Meijere utilise un dérivé insaturé et énantiotpur de la proline afin de synthétiser une cyclopropylamine bicyclique. Cette dernière a été modifiée afin d'obtenir une série de tripeptides.

Schéma 23. Synthèse de tripeptides utilisant la réaction de Kunlikovich-de Meijere



Une autre variante de la réaction de Kunlikovich a été publiée par Szymoniak.⁷⁶ Dans ces travaux, Szymoniak utilise un nitrile plutôt qu'un amide ou un ester et forme

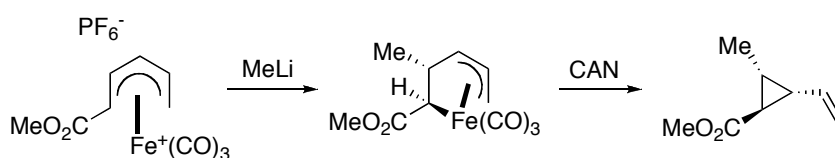
également un aminocyclopropane. Toutefois, un seul exemple de synthèse d'un dérivé cyclopropanique 1,2,3-substitué est rapporté. Le rendement et la diastéréosélectivité observés lors de cette réaction sont moyens (éq. 13).



1.2.5.2 Elimination réductrice

Une autre méthode sporadiquement utilisée est l'élimination réductrice à partir de complexes métalliques en quantités stoechiométriques. En 2005, lors de la synthèse du fragment C9-C16 de l'ambruticine, Donaldson a synthétisé le dérivé cyclopropanique de façon diastéréosélective par addition nucléophile sur un organoferreux (Schéma 24).⁷⁷ L'oxydation du fer par du nitrate de cérium et d'ammonium provoque l'élimination réductrice, formant ainsi le dérivé cyclopropanique vinylique correspondant. Aucune variante énantiosélective de cette réaction ne semble avoir été essayée.

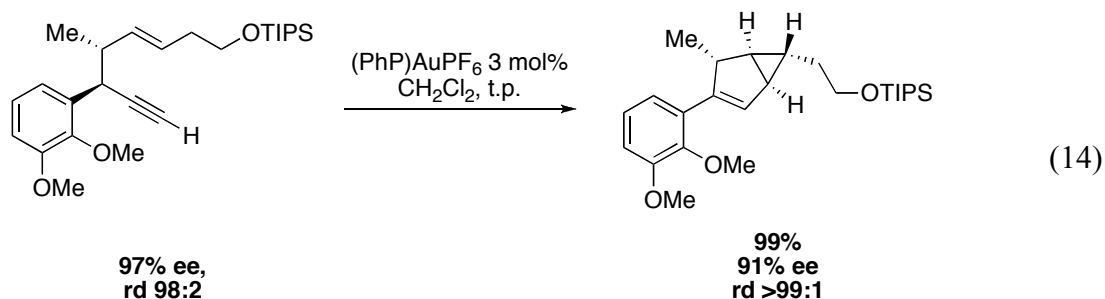
Schéma 24. Cyclopropanation par l'élimination réductrice d'un organoferreux



1.2.5.3 Cyclopropanation par activation de triples liaisons

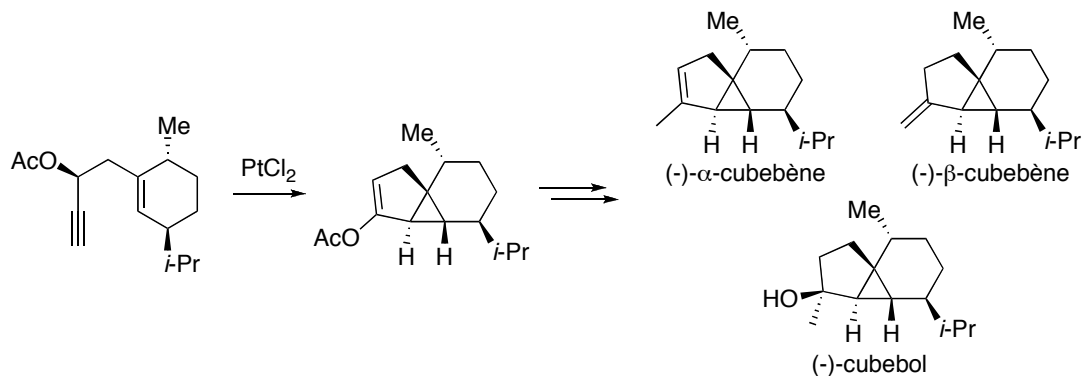
Enfin, l'activation de triples liaisons à l'aide d'un catalyseur métallique permet également la formation de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués. Cette méthodologie repose en grande partie sur l'affinité de catalyseurs électrophiles pour les liaisons triples.

L'utilisation de catalyseurs d'or pour la synthèse de dérivés 1,2,3-substitués a en particulier été développée par Toste (éq. 14).⁷⁸



D'autres métaux de transition peuvent également être utilisés pour ce type de transformation. Par exemple, l'utilisation par Fürstner de carbènes de platine a conduit à la synthèse efficace de plusieurs produits naturels tricycliques tels que le (-)- α -cubebène, le (-)- β -cubebène et le (-)-cubebol (Schéma 25).⁷⁹

Schéma 25. Utilisation d'un catalyseur de platine pour la synthèse totale de divers produits naturels tricycliques



1.3 Conclusion

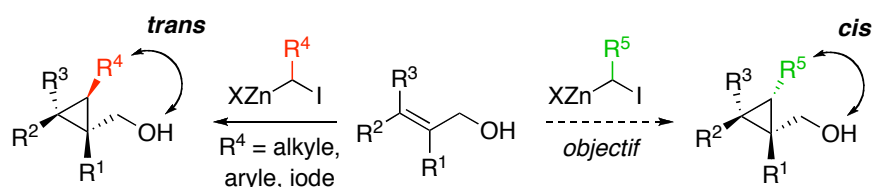
En conclusion, les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués sont des molécules utiles aussi bien en tant qu'outils conformationnels pour la chimie médicinale qu'en tant qu'intermédiaires synthétiques pour la synthèse de molécules plus complexes. Diverses méthodes existent pour leur synthèse. Cependant, de nombreuses limitations existent au sein de la plupart de ses méthodes et le contrôle de la stéréochimie absolue et relative de chacun des trois centres dans de bons rendements et pour une grande variété de dérivés reste un défi de taille.

Cet ouvrage portera sur une amélioration de la réaction de zinciocyclopropanation qui a été précédemment développée par Jean-François Fournier et Alexandre Gagnon au sein du groupe du Prof. Charette. Cette méthode est particulièrement intéressante car elle permet l'obtention de zinciocyclopropanes possédant un atome de zinc *cis* au groupement directeur, ce qui est complémentaire aux autres réactions de Simmons-Smith publiées dans la littérature conduisant à des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués. Or, pour l'instant, cette méthode diastéréosélective est restreinte aux alcènes portant deux groupements directeurs. Une optimisation de la méthode, afin d'augmenter sa généralité, et le développement de méthodes de fonctionnalisation des zinciocyclopropanes ainsi obtenus sont donc nécessaires. Le développement d'une version énantiosélective de cette réaction, permettant l'accès à des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués énantioenrichis, sera également décrit.

Chapitre 2 Zinciocyclopropanation d'alcools allyliques possédant un seul groupement directeur

Parmi toutes les stratégies précédemment citées, la stéréospécificité de la réaction ainsi que la possibilité d'influencer la diastéréosélectivité de la cyclopropanation à l'aide d'un groupement proximal basique rendent la réaction de Simmons-Smith prometteuse quant à la synthèse de dérivés 1,2,3-substitués. Jusqu'à maintenant, l'utilisation de carbénoïdes α -substitués s'est avérée très efficace pour introduire un substituant *trans* par rapport au groupement directeur.^{50,51,52} Cependant, aucune méthode ne permet l'introduction sélective d'un substituant *cis* (Schéma 26). Le développement d'une méthodologie complémentaire à celles précédemment publiées est donc nécessaire. De plus, étant donné que la stabilité et la réactivité de ces carbénoïdes sont parfois capricieuses, la formation d'un intermédiaire versatile commun, tel un zinciocyclopropane, serait très avantageuse. C'est dans ce dessein que la réaction de zinciocyclopropanation a été développée.

Schéma 26. Différents diastéroisomères possibles



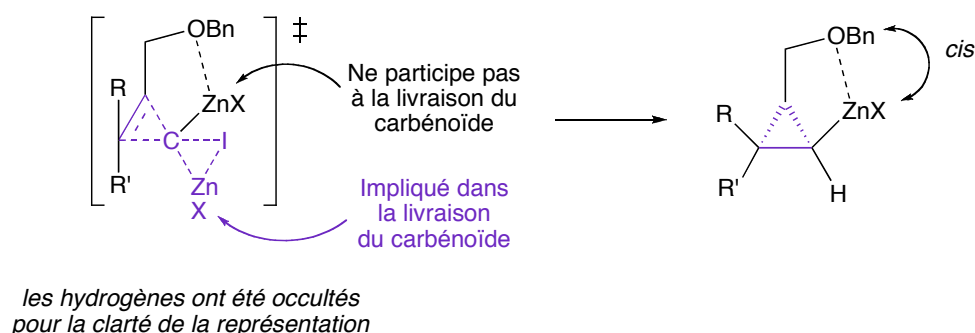
2.1 La zinciocyclopropanation

2.1.1 Principe

Dans la réaction de Simmons-Smith, le carbénoïde de zinc réagit comme un électrophile. Le mécanisme a d'ailleurs été parfois décrit comme un déplacement de l'iode du carbénoïde par la double liaison, suivi d'une attaque du zincique sur le carbocation résultant. Si cette variation mécanistique de la réaction n'est plus retenue aujourd'hui, elle

témoigne tout de même de la réactivité des différents partenaires. Ainsi, plus le carbénoïde est appauvri en électrons, plus la réaction sera rapide. Ceci implique qu'un atome de zinc enrichi par une coordination avec un groupement proximal basique sera moins réactif qu'un atome de zinc non-coordiné. Cette diminution de réactivité est compensée, lors de la cyclopropanation d'alcools allyliques, par le gain entropique induit par le fait que la coordination du zinc à l'alcool allylique rend la réaction pseudo intramoléculaire. La différence de réactivité entre les atomes de zinc coordonnés et non-coordinés a été brillamment exploitée, il y a quelques années, par Alexandre Gagnon et Jean-François Fournier, lors de la synthèse de zinciocyclopropanes en utilisant un carbénoïde *gem*-dizincique.⁸⁰ Dans ce cas-ci, l'atome de zinc coordonné au groupement directeur est plus riche en électrons, ce qui le rend moins réactif. La livraison du carbénoïde a donc lieu majoritairement grâce à l'atome de zinc non coordonné. L'autre atome de zinc n'étant pas impliqué dans la livraison du carbénoïde, on le retrouve, à la fin de la réaction, dans une configuration *cis* par rapport au groupement directeur. Le produit de la réaction est donc le zinciocyclopropane *cis* (Schéma 27).

Schéma 27. Principe de la zinciocyclopropanation

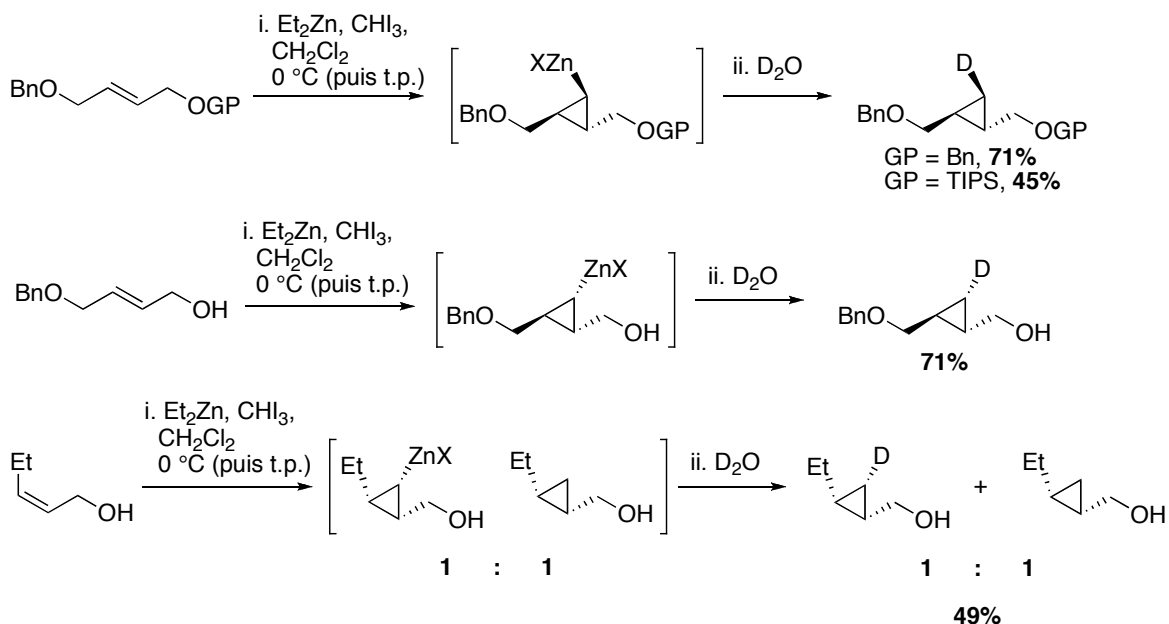


Les zinciocyclopropanes étant à priori des unités très versatiles, cette stratégie devrait permettre un accès facile à une multitude de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués au sein desquels le dernier groupement introduit serait dans une configuration *cis* par rapport au groupement directeur.

2.1.2 Précédents de la littérature

La synthèse de zinciocyclopropanes, utilisant un réactif *gem*-dizincique, a été rapportée pour la première fois en 2002 par le groupe du Prof. Charette.⁵³ Les zinciocyclopropanes ainsi obtenus à partir de dérivés du 1,4-butandiol conduisent à la formation de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-trisubstitués après leur parachèvement avec divers électrophiles (DCI, I₂, Br₂, PhSeCl). Une transméallation utilisant CuCN a également permis la formation de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-trisubstitués plus complexes. Le produit majoritaire obtenu présente l'incorporation de l'électrophile dans une configuration *cis* par rapport au meilleur groupement directeur. La diastéréosélectivité observée est excellente (*cis:trans* >99:1). La cyclopropanation du *cis*-penténol est également rapportée, mais un rendement plus faible (49%) et une incorporation de deutérium décevante (~50%) sont observés (Schéma 28).

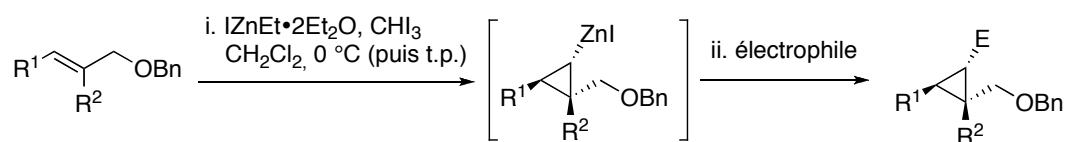
Schéma 28. Premiers exemples de zinciocyclopropanation racémique rapportés



Par la suite, une amélioration du protocole expérimental a été décrite.⁵⁵ Les auteurs ont alors montré que l'utilisation d'un carbénoïde *gem*-dizincique plus électrophile, soit

(IZn)₂CHI, en présence de ZnI₂, permet l'obtention de meilleurs rendements pour la zinciocyclopropanation de quelques alcools allyliques ne présentant qu'un seul groupement directeur (Tableau 1). L'utilisation de ZnI₂ comme additif à la cyclopropanation a, entre autres, été étudié par Phillipps.⁸¹ À l'aide de la théorie de la fonctionnalité de la densité (DFT), il a montré que l'introduction de ZnI₂, comme relais lors de la livraison du carbénoïde, permettait de diminuer considérablement l'énergie de l'état de transition.

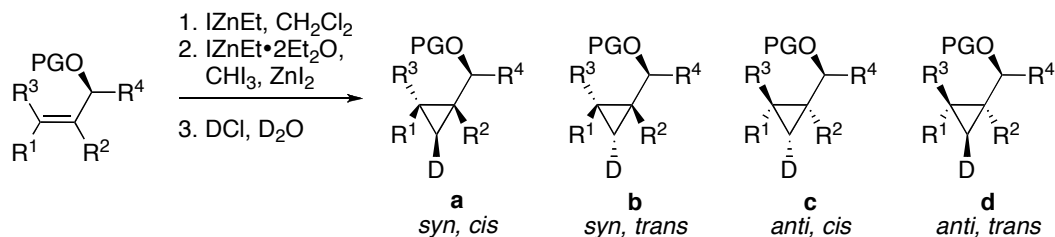
Tableau 1. Amélioration du protocole de zinciocyclopropanation



Entrée	R ¹	R ²	E	rd ^a	Rdt (%)
1	Pr	H	D	>95:5	76
2	H	Me	D	96:4	76
3	H	H	D	90:10	59
4	H	H	I	90:10	74

^a Déterminé par analyse RMN ¹H du brut réactionnel.

Enfin, la zinciocyclopropanation diastéréosélective d'alcools allyliques secondaires a rendu la synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-trisubstitués énantioenrichis possible (Tableau 2).⁵⁴ Des dérivés optiquement actifs du *cis*-1,4-butènediol ont ainsi été zinciocyclopropanés avec succès. Dans le cas des dérivés du *trans*-1,4-butènediol, afin d'avoir accès aux différents diastéréoisomères possibles, les substituants de la double liaison ont été modifiés. En particulier, l'ajout d'un groupement labile volumineux, tel un TMS, a donné d'excellents résultats. Cependant, aucun substrat ne portant qu'un seul groupement directeur, *i.e.* qui n'est pas un dérivé du 1,4-butènediol, n'a été rapporté.

Tableau 2. Zinciocyclopropanation diastéréosélective

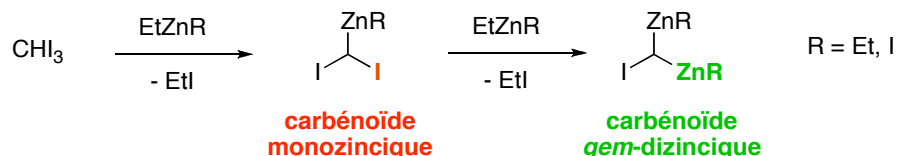
Entrée	PG	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	syn/anti ^a	cis/trans ^a	rdt (%) ^b
1	H	H	H	CH ₂ OBn	Me	>95:5	>95:5	82
2	H	H	H	CH ₂ OBn	<i>t</i> Bu	>95:5	>95:5	91
3	Bn	H	H	CH ₂ OBn	Me	>95:5	>95:5	86
4	H	CH ₂ OBn	H	H	Me	60:40	-	85 ^c
5	H	CH ₂ OBn	H	H	<i>t</i> Bu	94:6	28:72	73 ^c
6	TIPS	CH ₂ OBn	H	H	<i>t</i> Bu	>95:5	75:25	64 ^c
7	H	CH ₂ OBn	TMS	H	Me	>5:95	>95:5	68
8	H	CH ₂ OBn	TMS	H	<i>t</i> Bu	>5:95	>95:5	77
9	H	CH ₂ OBn	H	TMS	<i>t</i> Bu	>95:5	>5:95	84

^a Déterminé par analyse RMN ¹H. ^b Le zinciocyclopropane a été parachevé avec H₂O. ^c Rendements combinés des différents diastéréoisomères.

2.1.3 Problèmes et objectifs

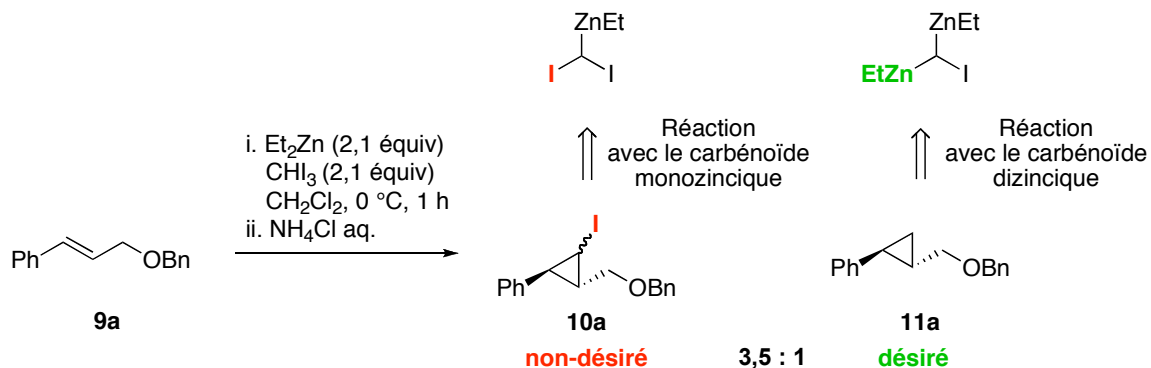
La principale difficulté lors de la formation du réactif *gem*-dizincique réside dans le fait que ce dernier résulte d'une double substitution des iodes de l'iodoforme par le diéthylzinc ou l'un de ses dérivés. La première substitution conduit à l'intermédiaire monozincique et la seconde au réactif *gem*-dizincique désiré (Schéma 29). La formation du carbénoïde *gem*-dizincique passe donc impérativement par un intermédiaire monozincique, qui est également un carbénoïde actif en cyclopropanation. En effet, ce dernier permet la formation de l'iodocyclopropane correspondant (**10a**, Schéma 30).

Schéma 29. Formation des carbénoïdes mono- et *gem*-dizinciques



Au cours de sa thèse de doctorat, Jean-François Fournier a montré que la réaction avec ce carbénoïde monozincique pouvait être extrêmement compétitrice à la réaction désirée avec le réactif dizincique, en particulier pour les substrats non dérivés du 1,4-butènediol. En effet, en utilisant les premières conditions développées, la cyclopropanation de l'alcool cinnamylique benzylé (**9**) a montré un ratio entre l'iodocyclopropane **10a** (provenant du carbénoïde monozincique) et le zinciocyclopropane hydrolysé **11a** (provenant du réactif *gem*-dizincique) de 3,5:1 (Schéma 30). La réaction non désirée avec l'intermédiaire monozincique est donc prédominante.

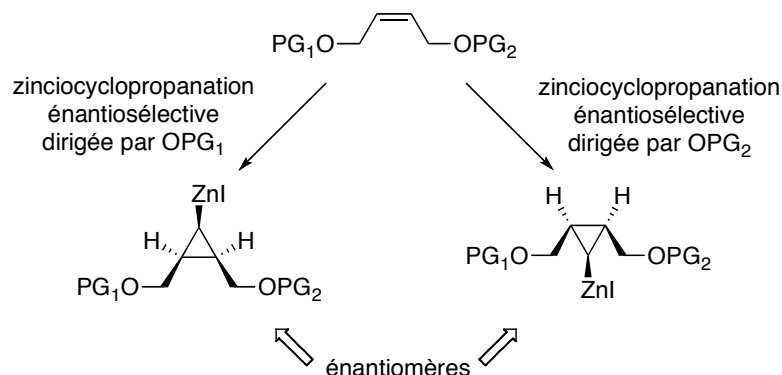
Schéma 30. Comportement de l'alcool cinnamylique dans les conditions séminales de zinciocyclopropanation



L'utilisation des conditions réactionnelles qui ont conduit à la zinciocyclopropanation de quelques alcools allyliques ne possédant qu'un seul groupement directeur⁵⁵ a, cette fois-ci, conduit à une faible réactivité de l'alcool cinnamylique benzylé.

Le développement de conditions réactionnelles générales permettant la zinciocyclopropanation de n'importe quel alcool allylique est donc nécessaire. Cette nécessité est d'autant plus importante que le développement de la version énantiosélective de la réaction est difficile avec la présence de deux groupements directeurs sur l'alcène, en particulier pour les alcènes *cis*. En effet, bien que la zinciocyclopropanation dirigée par l'un ou l'autre des groupements directeurs conduise au même diastéréoisomère, elle mène, selon le groupement utilisé, à un énantiomère différent (Schéma 31).

Schéma 31. Difficulté d'obtenir une réaction énantiosélective avec deux groupements directeurs



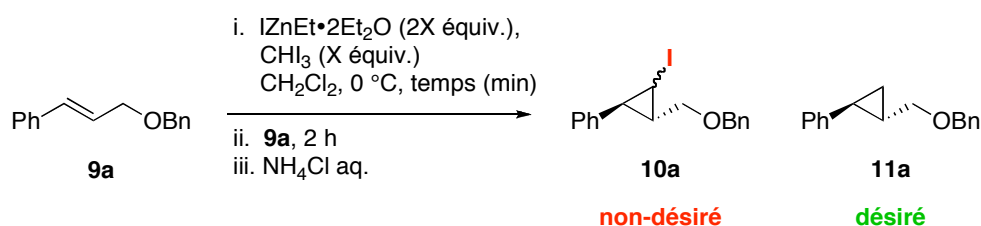
Cet aspect sera plus amplement détaillé lors du développement de la réaction énantiosélective (cf. Chapitre 4).

2.2 Étude de la réactivité du carbénoïde *gem*-dizincique

La première tentative pour promouvoir la réaction avec le réactif *gem*-dizincique fut de préformer ce dernier afin de prévenir la réaction avec son intermédiaire monozincique (Tableau 3). Malheureusement, même si un relativement bon ratio entre le dérivé cyclopropanique iodé **11a** et le dérivé cyclopropanique 1,2-substitué **10a** a été obtenu, la préformation du carbénoïde à 0 °C a conduit à une faible conversion. De plus, les résultats

se sont avérés peu reproductibles probablement à cause de la dégradation non-contrôlée du carbénoïde *gem*-dizincique.

Tableau 3. Tentative de préformation du carbénoïde



Entrée	X (équiv.)	Temps	Rdt ^a	11a:10a ^b
1	2	15	31%	85:15
2	2	5	37%	84:16
3	2,25	5	66%	83:17

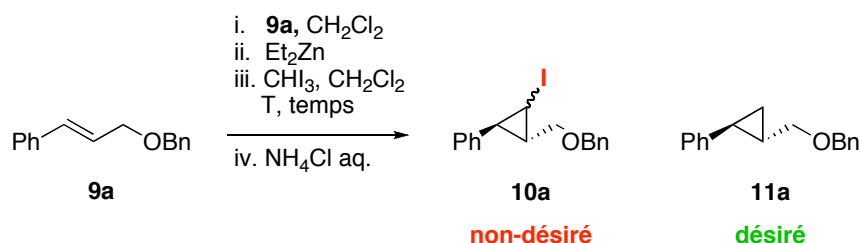
^a Rendement combiné de **10a** et **11a**. ^b Ratio déterminé par RMN ^1H sur le produit pré-purifié.

Suite à ces résultats, il est apparu nécessaire d'étudier la réaction de zinciocyclopropanation en profondeur afin de trouver des conditions réactionnelles plus générales. La réactivité du carbénoïde a donc été étudiée en fonction de la stoechiométrie relative de la source de zinc et l'iodoforme et ce, à différentes températures. Considérant les mauvais résultats obtenus lors de la zinciocyclopropanation de l'alcool cinnamylique benzylé (Schéma 5), ce dernier a été choisi pour cette étude. Les ratios entre les produits issus de la réaction, soit **10a** et **11a**, ont été observés par RMN ^1H .

Utilisant en premier lieu Et_2Zn en tant que précurseur pour la formation du carbénoïde, on a remarqué qu'un excès de Et_2Zn conduit à une plus faible conversion (Tableau 4, Entrées 1 et 2). Ce résultat sera expliqué dans la section suivante. Cependant, en utilisant un ratio 1:1 entre le Et_2Zn et le CHI_3 , une majorité du produit non désiré **10a** a été obtenue. En effet, à 0 °C, on observe un ratio de 65:35 en faveur de l'iodocyclopropane **10a**. Même si ce résultat n'est pas satisfaisant en soi, il est supérieur à ce que Jean-François

Fournier avait obtenu pour ce substrat dans les conditions réactionnelles publiées (**10a:11a**, 78:22).⁸²

Tableau 4. Optimisation en utilisant Et₂Zn comme précurseur du carbénoïde



Entrée	Et ₂ Zn (équiv.)	CHI ₃ (équiv.)	T (°C)	Temps (h)	9a^a	10a^a	11a^a
1	2,1	1,1	0	2	38	14	48
2	3,1	1,1	0	2	66	10	24
3	2,1	2,1	0	2	0	65	35
4	3,1	2,1	0	2	0	54	46
5	3,1	2,1	-20	4	11	21	68
6	3,1	2,1	-40	5	13	9	78

^a Déterminé par RMN ¹H.

La seule différence avec son mode opératoire étant qu'il laissait la réaction atteindre la température de la pièce après l'addition des réactifs, la température est apparue comme étant un paramètre clé lors de la réaction de zinciocyclopropanation. En effet, en abaissant la température à -20 °C et en gardant cette température tout au long de la réaction (Entrée 5), puis à -40 °C (Entrée 6), on remarque une nette diminution de la proportion d'iodocyclopropane. Cependant, les résultats obtenus n'étaient pas encore satisfaisants. Les conditions optimisées de Jean-François Fournier ont donc été revisitées (Tableau 5).

Premièrement, le ZnI₂ ajouté comme additif dans la réaction a diminué la réactivité du carbénoïde, contrairement à ce que Jean-François Fournier avait observé⁵⁵ et ce qui avait été calculé par Phillipps.⁸¹ Dans le cas de Phillipps, cette différence s'explique par le fait que

le substrat étudié était l'éthylène qui ne permet pas de diriger la zinciocyclopropanation. Le facteur entropique de la réaction n'est donc pas pris en considération. Par ailleurs, de façon générale, l'utilisation de IZnEt au lieu de Et_2Zn a conduit à de bien meilleurs résultats.

Tableau 5. Optimisation en utilisant $\text{IZnEt}\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$ comme précurseur du carbénoïde

Entrée	$\text{IZnEt}\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$ (équiv.)	CHI_3 (équiv.)	9a^a	10a^a	11a^a
1 ^b	2,1	1,1	51	8	42
2	2,1	1,1	18	7	75
3	2,1	2,1	45	47	6
4	3,1	2,1	54	22	24
5	3,1	1,1	47	2	51
6	4,2	2,1	0	3	97

^a Déterminé par RMN ^1H . ^b Un équivalent de ZnI_2 a été ajouté.

Pour des raisons de solubilité du réactif IZnEt , deux équivalents de Et_2O par rapport au zinc ont été ajoutés au mélange réactionnel. À 0 °C, la formation du composé désiré s'est avérée optimale avec un ratio de 2:1 entre le $\text{IZnEt}\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$ et l'iodoforme (Entrée 6 vs les autres). En effet, dans ces conditions, seule une très faible quantité d'iodocyclopropane a été observée.

Cette fois encore, la température s'est montrée être un paramètre crucial (Tableau 6). En utilisant des conditions stoechiométriques (1:1), favorisant théoriquement la formation du carbénoïde monozincique, on observe une diminution drastique de la conversion avec l'abaissement de la température. En effet, en travaillant à -40 °C, aucune

conversion n'est observée (Entrée 3). La réactivité du carbénoïde monozincique IZnCHI_2 semble donc annihilée à basse température.

Tableau 6. Importance de la température pour la réactivité relative des carbénoïdes

Entrée	$\text{IZnEt}\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$	CHI_3	Carbénoïde théorique	T (°C)	Temps (h)	9a^a	10a^a	11a^a
1	2,1	2,1		0	2	45	47	6
2	2,1	2,1		-20	4	88	8	4
3	2,1	2,1		-40	5	100	0	0
4	4,2	2,1		0	2	0	3	97
5	4,2	2,1		-20	4	0	3	97
6	4,2	2,1		-40	5	1	1	98

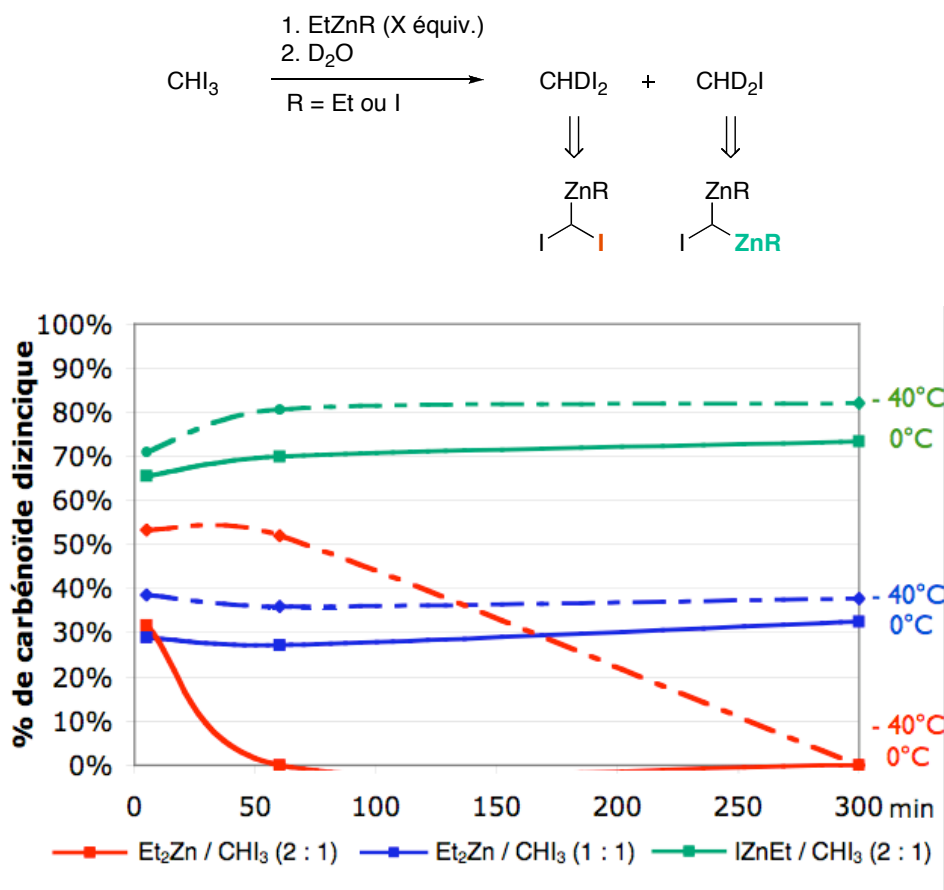
^a Valeur déterminée par RMN ^1H .

En utilisant les conditions optimales, soit un ratio de 2 :1 entre le $\text{IZnEt}\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$ et le CHI_3 , et en abaissant la température jusqu'à $-40\text{ }^\circ\text{C}$, les dernières traces d'iodocyclopropanes sont limitées au minimum. En deçà de cette température, le temps de réaction augmente inutilement. Les conditions optimales pour la formation du zinciocyclopropane à partir de l'alcool cinnamylique benzylé ont donc été identifiées.

2.3 Étude de la formation du carbénoïde *gem*-dizincique

Afin de vérifier si les conditions optimales observées correspondent effectivement aux conditions privilégiant la formation du carbénoïde *gem*-dizincique, chacune des deux source de zinc ($\text{IZnEt}\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$ et Et_2Zn) ont été mélangées avec de l'iodoforme dans des proportions variées et ce, à plusieurs températures. Les mélanges réactionnels ainsi réalisés

ont été parachevés avec du D₂O et les quantités relatives de CHI₂D (provenant du réactif monozincique) et de CHID₂ (provenant du réactif *gem*-dizincique) ont été quantifiées par GC-MS (Graphique 1).



Graphique 1. Étude GC-MS de la formation des différents carbénoïdes

En utilisant un ratio 2:1 entre le Et₂Zn et le CHI₃, une dégradation rapide du carbénoïde *gem*-dizincique est observée. En travaillant à plus basse température, la stabilité du carbénoïde semble être légèrement améliorée. Un ratio de 1:1 entre le Et₂Zn et le CHI₃ améliore la stabilité du carbénoïde *gem*-dizincique, mais sa proportion par rapport au carbénoïde monozincique n'est pas très bonne à 0 °C. Cette proportion s'améliore légèrement en travaillant à plus basse température. Enfin, l'utilisation de IZnEt•2Et₂O au

lieu de Et_2Zn dans un ratio 2:1 avec le CHI_3 conduit aux meilleurs résultats. Mis à part lors de l'utilisation d'un ratio de 2:1 entre le Et_2Zn et le CHI_3 , on remarque que la proportion du carbénoïde *gem*-dizincique par rapport au réactif monozincique augmente avec le temps. Ceci peut signifier soit que la formation du *gem*-dizincique est lente, soit que ce dernier est plus stable que le carbénoïde monozincique. Quoi qu'il en soit, à $-40\text{ }^\circ\text{C}$, une proportion de carbénoïde *gem*-dizincique d'environ 80% est observée et ce, sur une période de temps allant jusqu'à 24 h.

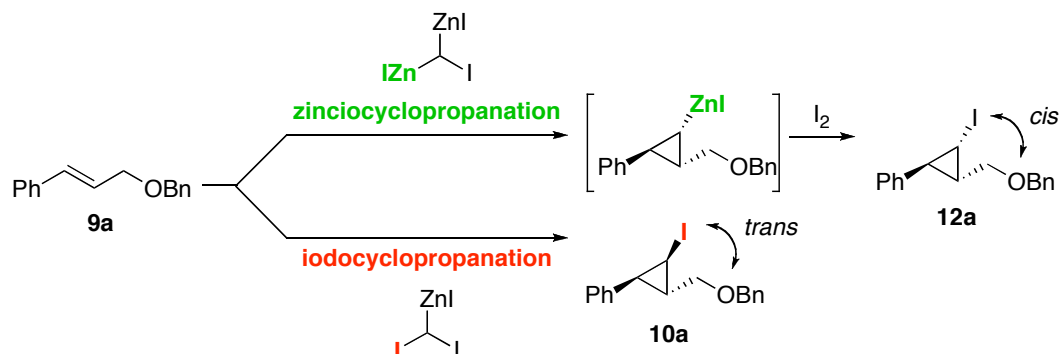
Ces observations ont également permis d'identifier les paramètres clés favorisant la formation du réactif monozincique. Si ce dernier n'est pas désiré dans le cadre de la zinciocyclopropanation, il est néanmoins très intéressant pour la synthèse d'iodocyclopropanes. Les informations obtenues lors de cette étude ont été mises à profit pour le développement d'une réaction d'iodocyclopropanation énantiosélective. En effet, l'utilisation d'un ratio 1:2 entre le Et_2Zn et le CHI_3 a permis la formation, à la température de la pièce, des iodocyclopropanes désirés dans des rendements corrects. Les diastéréosélectivités observées lors de cette réaction racémique ont été décevantes, mais l'utilisation du dioxaborolane **1** a permis d'améliorer cette dernière tout en induisant d'excellentes énantiosélectivités. Cette méthode a été étudiée plus en profondeur par Louis-Philippe Beaulieu pour la synthèse hautement énantiosélective d'iodocyclopropanes 2,3-di- et trisubstitués *trans*.⁵² Ces derniers se sont avérés être des unités extrêmement versatiles pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués.

2.4 Diastéréosélectivité et étendue de la réaction

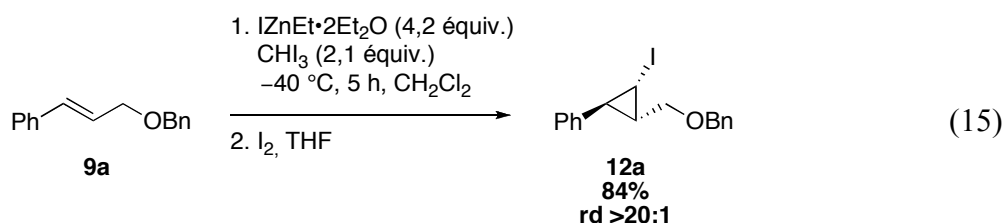
Avec ces excellentes conditions en main, l'étude de l'étendue de la réaction a été effectuée (Tableau 7). Afin de s'assurer de la formation du zinciocyclopropane et de quantifier la proportion d'iodocyclopropane, les réactions ont été parachevées à l'aide de $\text{D}_2\text{O}/\text{DCl}$. Les zinciocyclopropanes ont ainsi conduit à la formation des deutérocyclopropanes correspondants. Pour plus de précision, la diastéréosélectivité de la

réaction a été mesurée par analyse RMN ^1H du brut réactionnel après un parachèvement du zinciocyclopropane à l'iode, soit sur l'iodocyclopropane correspondant. Cependant, il est important de mentionner que, s'il est formé, l'iodocyclopropane, provenant de la réaction d'iodocyclopropanation non désirée avec le carbénoïde monozincique, est susceptible de diminuer la diastéréosélectivité observée lors de cette étude. En effet, comme mentionné au cours de l'introduction, la réaction d'iodocyclopropanation est complémentaire à la zinciocyclopropanation suivie d'un parachèvement à l'iode puisqu'elle conduit majoritairement aux iodocyclopropanes *trans* (Schéma 32).

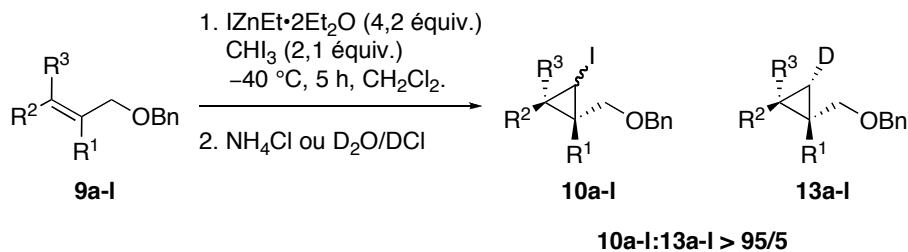
Schéma 32. Obtention majoritaire des iodocyclopropanes *cis* et *trans*



En parachevant le mélange réactionnel, impliquant l'alcool allylique benzylé **9a**, avec une solution d'iode dans le THF, nous avons été heureux de constater que seule la formation du diastéromère *cis* **12a** a été observée et ce, dans un bon rendement isolé (éq. 15).



Afin d'établir l'étendue de la réaction de zinciocyclopropanation, différents alcools allyliques ont été soumis aux conditions réactionnelles optimisées (Tableau 7).

Tableau 7. Étendue de la zinciocyclopropanation avec les conditions optimisées

Entrée	Substrat		D vs H inc. ^a (%)	Rdt ^b (%)	rd ^c
1		9a	95	86	>20:1
2		9b	> 95	96	19:1
3		9c	95	95	>20:1
4		9d	90	95	>20:1
5		9e	> 95	95	>20:1
6		9f	> 95	95	19:1
7		9g	> 95	70 ^d	10:1 ^e
8		9h	> 95	95	2,7:1
9		9i	-	<10%	-
10		9j	-	<10%	-
11		9k	-	<10%	-
12		9l	-	<10%	-

^a Déterminé par analyse RMN ¹H. ^b Rendement isolé. ^c Déterminé par analyse RMN ¹H du brut réactionnel issu de la réaction d'iodation ^d Le plus faible rendement s'explique par une faible stabilité du produit. ^e Déterminé par analyse RMN ¹H du brut réactionnel après parachèvement avec D₂O/DCl.

En règle générale, les alcools allyliques dérivés de l'alcool cinnamylique ont tous donné de très bons résultats (Entrées 1 à 5). La substitution en α de l'alcool n'altère ni les rendements, ni la diastéréosélectivité de la réaction (Entrée 6). La présence d'un groupement hétéroaromatique, ici un furyle, sur l'alcène est également tolérée même si la présence d'un oxygène supplémentaire susceptible de diriger la zinciocyclopropanation diminue quelque peu la diastéréosélectivité (Entrée 7). Par contre, la présence d'un groupement *cis* au groupement directeur diminue plus drastiquement la diastéréosélectivité (Entrée 8). La présence d'un groupe directeur en position allylique s'est avéré indispensable pour l'obtention du dérivé cyclopropanique correspondant. Les substrats possédant un groupement directeur homoallylique ainsi que les alcènes non fonctionnalisés (*i.e.* ne portant pas de groupement directeur) n'ont pas permis l'obtention des zinciocyclopropanes correspondants (Entrées 9 et 10). De façon plus surprenante, la simple présence d'un substituant *isop* à l'alcool allylique protégé prévient la zinciocyclopropanation (Entrée 11). Enfin, la zinciocyclopropanation d'alcools allyliques non protégés ne conduit qu'à une faible conversion malgré la préformation de l'alcoolate de zinc correspondant (Entrée 12). Un résultat similaire avait été observé par Christian Brochu au sein du groupe Charette lors de l'utilisation du carbénoïde $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ à basse température ($-20\text{ }^\circ\text{C}$).⁸³

Malgré ces quelques limitations, cette méthode permet l'obtention de zinciocyclopropanes *cis*, avec d'excellentes diastéréosélectivités, à partir de nombreux substrats ne présentant qu'un seul groupement directeur. Cette méthode apporte donc une importante amélioration de l'étendue de la réaction. Elle permet également d'envisager le développement d'une réaction de zinciocyclopropanation énantiosélective.

Chapitre 3 Fonctionnalisation des zinciocyclopropanes

Ayant développé des conditions conduisant aux zinciocyclopropanes désirés avec d'excellents rendements et d'excellentes diastéréosélectivités, les méthodes possibles pour leur fonctionnalisation ont été étudiées. L'isolation des zinciocyclopropanes étant difficilement envisageable, la fonctionnalisation *in situ* de ces composés est nécessaire. Le défi de ce type de fonctionnalisation est de développer des conditions réactionnelles compatibles avec la présence, dans le milieu réactionnel, de réactifs issus de la zinciocyclopropanation ainsi que présence de ZnI_2 , sous produit de la réaction de Simmons-Smith. Dans cette optique, deux types de fonctionnalisations principales sont envisagées. Il s'agit de la fonctionnalisation directe du zinciocyclopropane par divers électrophiles et de l'activation du zinciocyclopropane par d'autres métaux. L'intermédiaire plus réactif ainsi formé, pourra alors être fonctionnalisé.

3.1 Fonctionnalisation directe

La fonctionnalisation directe des zinciocyclopropanes consiste à parachever le mélange réactionnel avec un électrophile afin d'obtenir le dérivé cyclopropanique substitué correspondant. Les parachèvements impliquant du D_2O ou de l'iode ont déjà été brièvement présentés au cours du chapitre précédent, mais les électrophiles susceptibles de réagir avec un organozincique sont nombreux.⁸⁴ En effet, si les zinciocyclopropanes ne sont pas assez réactifs pour réagir avec des électrophiles carbonés, de nombreuses réactions utilisant des électrophiles contenant des hétéroatomes ont déjà été rapportés.

3.1.1 Iodocyclopropanes et autres halogénocyclopropanes

Les halogénocyclopropanes sont des unités très intéressantes non seulement parce qu'elles permettent une fonctionnalisation subséquente, mais également parce qu'elles sont des sous-unités présentes dans des molécules biologiquement actives. En particulier, les fluorocyclopropanes intéressent beaucoup les chimistes médicaux en raison de leurs

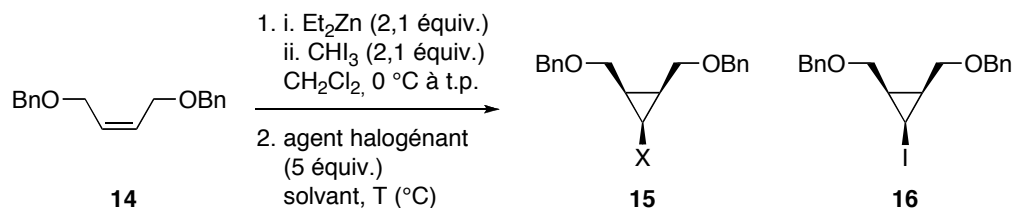
propriétés particulières.⁸⁵ La synthèse des différents halogénocyclopropanes a donc été entreprise.

Il a déjà été montré dans le chapitre 2 que la réaction d'iodation du zinciocyclopropane à l'aide d'une solution d'iode dans le THF conduisait à la formation de l'iodocyclopropane correspondant dans de bons rendements et avec une excellente diastéréosélectivité (éq. 15). Cependant, mise à part la réaction d'iodation, toutes les autres réactions d'halogénéation posent problème. La présence de ZnI_2 dans le milieu conduit systématiquement à la formation de l'iodocyclopropane correspondant. Cette réaction croisée, avec des halogénures présents dans le milieu, avait déjà été observée par Zakharkin⁸⁶ lors de ses travaux concernant la chloration ou la bromation de magnésiens. En effet, lors de cette étude, il a observé systématiquement l'halogénéation impliquant l'halogène le plus électronégatif présent dans le milieu réactionnel, même si ce dernier se trouvait initialement sous forme d'un sel de magnésium. Afin de contourner ce problème, il a proposé de supprimer la présence des halogènes non désirés dans le mélange réactionnel, en utilisant le réactif de Grignard portant directement l'halogène désiré. Par exemple, si l'on désire effectuer une chloration, on utilisera RMgCl et, pour une bromation, on utilisera RMgBr . Malheureusement, la difficulté de former le réactif *gem*-dizincique, ainsi que la modification de la réactivité que cela engendrerait, rendent cette technique inapplicable dans le cas qui nous concerne.

Lors de ses études doctorales, Jean-François Fournier s'est beaucoup intéressé aux réactions de bromation et de chloration. Il a, en particulier, montré que l'utilisation de DMF et de Br_2 permettait de circonvenir à la formation de l'iodocyclopropane et d'obtenir le bromocyclopropane désiré avec un très bon rendement. Aucune explication convaincante n'a pu être trouvée afin de justifier ce résultat. De plus, l'extension de cette méthode à la formation du chlorocyclopropane (Tableau 8, **15**, $\text{X} = \text{Cl}$) s'est avérée moins efficace puisque seul 34% du chlorocyclopropane attendu a pu être isolé. L'utilisation d'un courant

continu de Cl₂ gazeux dans le DMF a tout de même permis de conserver un excellent ratio entre l'iodocyclopropane et le chlorocyclopropane.

Tableau 8. Travaux de Jean-François Fournier concernant l'halogénéation des zinciocyclopropanes.



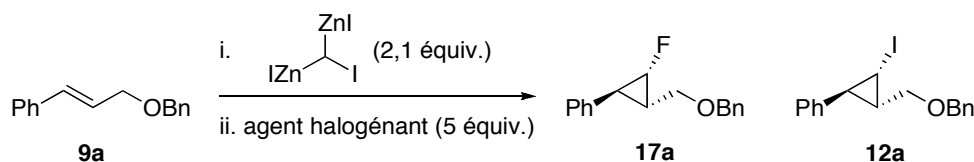
Entrée	X	Agent halogénant	Solvant	T (°C)	15:16^a
1	Br	NBS	DCM	-78 à t.p.	17:83
2	Br	CuBr ₂	THF	reflux	<2:98
3	Br	(Cl ₂ BrC) ₂	THF	-78 à t.p.	>98:2 ^b
4	Br	Br ₂	hexane	-78	11:89
5	Br	Br ₂	DCM	-78	34:66
6	Br	Br ₂	Et ₂ O	-78	54:41
7	Br	Br ₂	DMF	-78	>98:2 (87% ^c)
8	Cl	NCS	DMF	-78	<2:98
9	Cl	Cl _{2(g)} ^d	DMF	-78	>98:2 (34% ^c)

^a Déterminé par RMN ¹H. ^b Une perte de la diastéréosélectivité est observée. ^c Rendement isolé. ^d Un excès d'agent halogénant a été utilisé.

Bien que ces derniers résultats soient peu encourageants, compte tenu de l'importance des produits, nous avons décidé de poursuivre ce travail en essayant de former les cyclopropanes fluorés (Tableau 9). Malheureusement, quelque soit le solvant utilisé, l'addition de l'électrophile fluoré a conduit immédiatement à une coloration brune du mélange réactionnel, caractéristique de la libération d'iode dans le milieu. Le produit obtenu, lors de cette réaction, est alors l'iodocyclopropane **12a**, résultant de la réaction entre le zinciocyclopropane et l'iode relâché dans le milieu réactionnel.

Les réactions d'halogénéation, autres que la réaction d'iodation, sont donc difficiles à réaliser à partir du mélange réactionnel de la zinciocyclopropanation.

Tableau 9. Tentative de fluoration des zinciocyclopropanes



Entrée	Agent halogénant	Solvant	T (°C)	17a:12a ^a
1	NFSI	DCM	-40	<5:95
2	NFSI	DMF	-40	<5:95
3	Selectfluor®	DCM	-40	<5:95
4	Selectfluor®	DMF	-40	<5:95

^a Déterminé par analyse RMN ¹H

Les tentatives de précipitation et filtration du ZnI₂ n'ont pas conduit aux résultats escomptés. L'atome d'iode directement présent sur zinciocyclopropane est, sans doute, en grande partie responsable de la formation de l'iodocyclopropane correspondant. Une solution à ce problème serait de substituer l'atome d'iode lié à l'atome de zinc par un autre groupement ou de former une espèce intermédiaire que l'on pourrait isoler et soumettre par la suite à une réaction d'halogénéation.

3.1.2 Cyclopropanols et cyclopropylamines

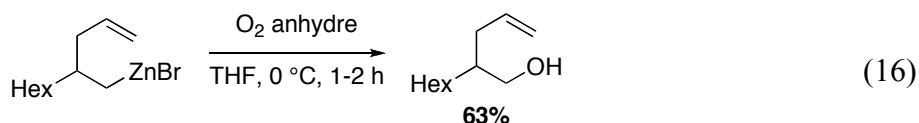
Une autre classe de composés particulièrement intéressante est celle des cyclopropanols et des cyclopropylamines. En effet, les cyclopropanols sont largement utilisés en tant qu'intermédiaires réactionnels pour la synthèse de molécules complexes. De nombreux réarrangements et cycloadditions⁸⁷ mettent en jeu ces produits. Les cyclopropylamines, quant à elles, sont largement utilisées en chimie médicinale non seulement en tant que mimiques de peptides, mais également en tant que sous-unités dans

la conception de nombreux médicaments. On peut en particulier citer l'Epzicom[®] et le Trizivir[®], des inhibiteurs de la transcriptase inverse commercialisés par GlaxoSmithKline Inc. pour traiter le VIH, ou bien l'Avelox[®], une fluoroquinolone commercialisée par Schering Plough Corp. pour lutter contre les infections bactériennes.

Les cyclopropanols et les cyclopropylamines méritent donc une attention particulière.

3.1.2.1 Cyclopropanols

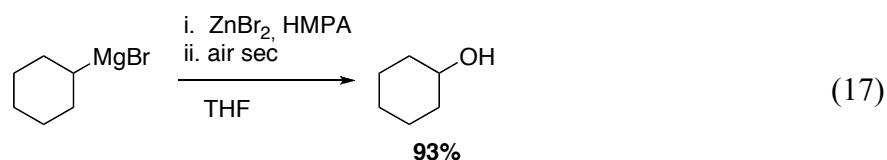
Suite aux travaux d'Abraham,⁸⁸ les groupes de Knochel⁸⁹ et Normand⁹⁰ ont développé, presque simultanément, une méthode d'oxydation des organozinciques en alcools utilisant l'oxygène. En effet, lorsqu'un organozincique est mis en présence d'oxygène, une oxydation rapide se produit pour former le réactif peroxy. La réduction de ce dernier par un autre organozincique ou bien lors du traitement de la réaction par du Na₂SO₃ aq. conduit à l'alcool désiré. Knochel a tout d'abord publié une séquence d'hydroboration/échange bore-zinc suivie de l'oxydation par un flux d'oxygène anhydre (éq. 16).



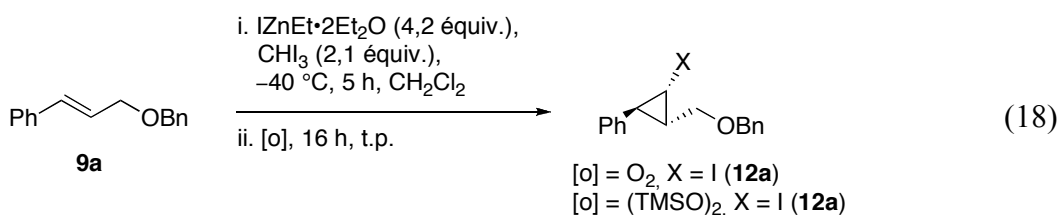
Les rendements observés sont moyens à bons, mais aucun exemple conduisant à un alcool secondaire n'est rapporté. La publication, deux ans plus tard, d'une optimisation du protocole utilisant du perfluorohexane comme solvant, a permis notamment l'isolation de l'hydroperoxyde intermédiaire.⁹¹ La formation de certains alcools secondaires est alors rapportée dans des rendements moyens.

Les rendements obtenus grâce à la méthode développée par le groupe de Normant sont généralement meilleurs et incluent des alkylzinciques secondaires (éq. 17). Par contre,

la réaction d'oxydation n'est pas observée avec les vinylzinciques. Aucune explication n'est proposée pour ce résultat.



Cette réaction d'oxydation a donc été testée sur nos zinciocyclopropanes que ce soit directement dans le dichlorométhane ou bien, après distillation de ce dernier, dans le THF. Malheureusement, ni l'utilisation de l'oxygène moléculaire, ni de $(\text{TMSO})_2$ n'a permis la synthèse de cyclopropanols 2,3-substitués. En effet, il semble que la création de radicaux dans le mélange réactionnel ait provoqué la formation d'iode électrophile à partir de l'iodure de zinc. L'iode ainsi produit a réagi avec le zinciocyclopropane et a ainsi conduit à la formation de l'iodocyclopropane correspondant (éq. 18)

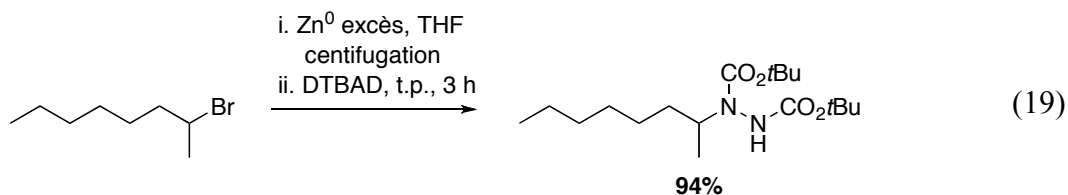


L'obtention *in situ* des cyclopropanols à partir des zinciocyclopropanes semble donc difficile.

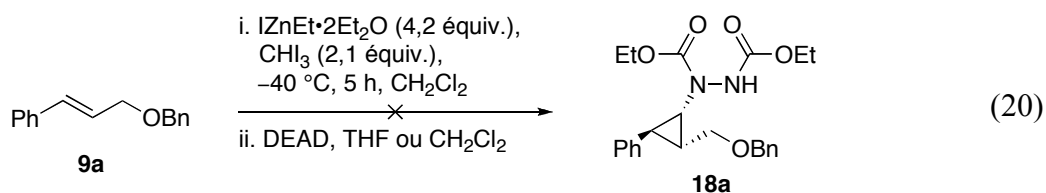
3.1.2.2 Cyclopropylamines

L'obtention de dérivés aminés à partir d'organozinciques est également connue. Par exemple, en traitant un alkylzincique avec un composé azo comme le di-*tert*-butylazodicarboxylate, le produit d'addition de l'alkylzincique sur le lien $\text{N}=\text{N}$ est obtenu. Après parachèvement, l'hydrazine substituée correspondante est obtenue. Cette méthode a notamment été utilisée par Rieke pour l'obtention de diverses hydrazines (éq. 19).⁹² En effet, le traitement de bromures d'alkyles avec du Zn^0 en excès permet la formation du

zincique correspondant. Après centrifugation pour enlever l'excès de zinc métallique, l'azodicarboxylate de di-*tert*-butyle (DTBAD) est ajouté goutte à goutte pour donner l'hydrazine avec d'excellents rendements. Cependant, Rieke mentionne que lors de l'utilisation de bromures d'aryles, une baisse significative des rendements a été observée.



Afin d'obtenir les cyclopropylamines désirés, le mélange réactionnel issu de la zinciocyclopropanation a été traité dans des conditions semblables à celles de la littérature. Malheureusement, l'addition d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) au mélange réactionnel à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ n'a pas conduit à la formation du produit désiré. La réaction a été agitée toute la nuit à la température de la pièce, mais, après traitement, le produit **11a**, issu de l'hydrolyse du zinciocyclopropane, a été majoritairement obtenu.



L'utilisation d'autres sources d'azote positif, comme les hydroxylamines, a également été rapportée dans la littérature.⁹³ Cependant les monoorganozinciques étant peu nucléophiles, ces méthodes sont plutôt utilisées avec des diorganozinciques en excès. Le traitement du zinciocyclopropane avec des hydroxylamines n'a donc pas été effectué.

3.2 Couplage croisé de Negishi

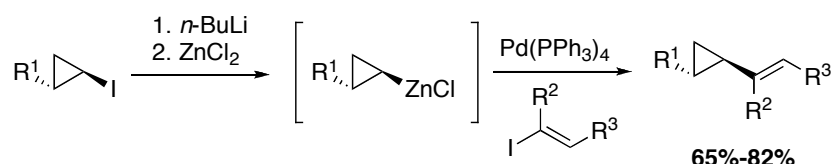
La réaction la plus utilisée pour la fonctionnalisation d'organozinciques est sans aucun doute la réaction de Negishi.⁹⁴ Cette réaction découverte en 1977 ne cesse de faire

l'objet de nouvelles études mécanistiques et de nouvelles avancées.⁹⁵ L'intérêt principal de ce couplage réside principalement dans sa grande tolérance en groupements fonctionnels.

3.2.1 Précédents de la littérature

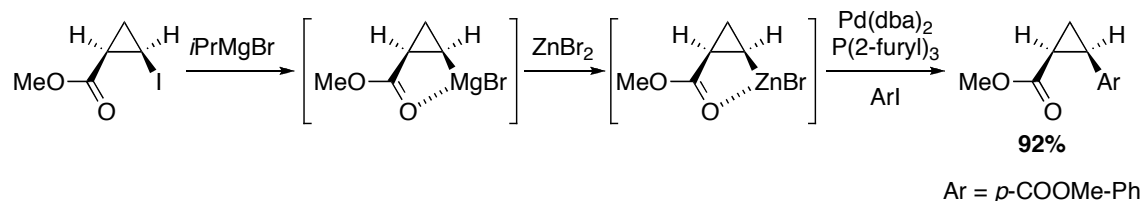
Plusieurs groupes ont déjà effectué avec succès ce type de réaction sur des dérivés cyclopropaniques 1,2-substitués.⁹⁶⁻⁹⁹ Généralement le substrat de départ est un iodocyclopropane qui, après un échange halogène-métal, subit une transmétalement avec un sel de zinc pour obtenir le zinciocyclopropane correspondant (Schéma 33). L'utilisation d'un dérivé halogéné et d'un catalyseur de palladium conduit alors au produit de couplage désiré. Chacune de ces étapes se fait généralement avec conservation de la diastéréosélectivité.

Schéma 33. Couplage de Negishi utilisant des zinciocyclopropanes



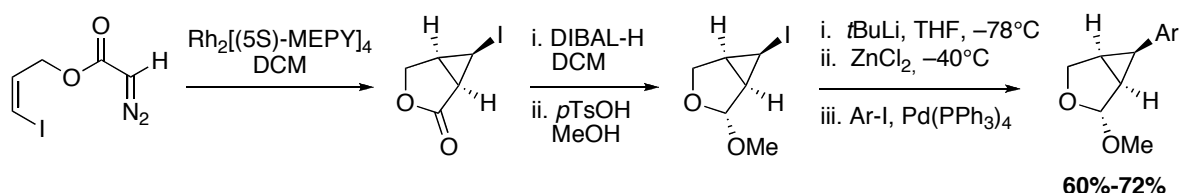
Plus récemment Knochel⁹⁷ a publié la formation du zinciocyclopropane à partir d'un cyclopropyle Grignard fonctionnalisé. Le couplage de Negishi avec l'iodobenzoate de méthyle en présence de Pd(dba)_2 et de P(2-furyl)_3 se produit avec un excellent rendement (Schéma 34).

Schéma 34. Couplage croisé de Negishi à partir du cyclopropyle Grignard

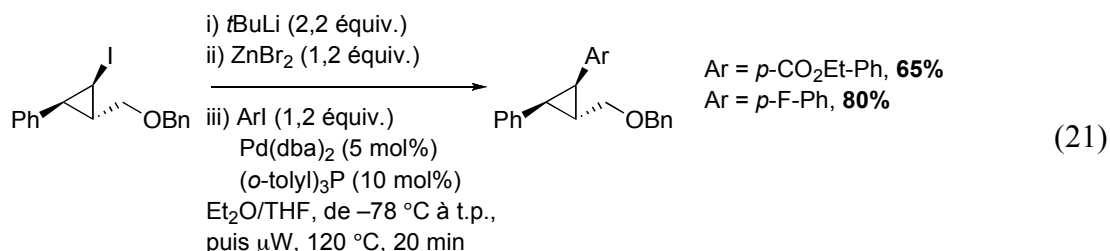


Il existe également quelques exemples de ce type de réactions impliquant des zinciocyclopropanes 2,3-substitués.⁹⁸ Dans l'exemple illustré dans le Schéma 35, l'iodocyclopropane est synthétisé par la cyclopropanation d'un iodure de vinyle via la dégradation d'un composé diazoïque, en présence d'un catalyseur de rhodium. La lactone ainsi obtenue est réduite en l'acétal correspondant. Un échange halogène-métal, suivi d'une transmétalement, conduit à la formation du zinciocyclopropane qui est, par la suite, engagé dans une réaction de couplage de Negishi. Les rendements observés sont relativement bons, mais, malheureusement, les conditions du couplage ne sont pas décrites avec précision.

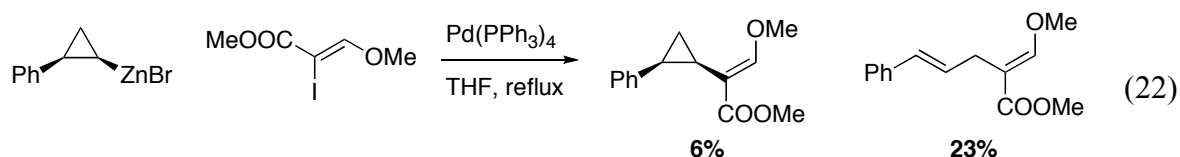
Schéma 35. Couplage croisé de Negishi sur un dérivé cyclopropanique 1,2,3-substitué



Très récemment, Louis-Philippe Beaulieu a développé de nouvelles conditions réactionnelles pour ce couplage croisé afin de valoriser sa réaction d'iodocyclopropanation énantiosélective (éq. 21).⁵² En effet, les conditions réactionnelles précédemment publiées ne permettaient pas l'obtention de rendements acceptables à partir de ses substrats. En effet, lors de ces réactions, une grande quantité du cyclopropane 1,2-substitué correspondant a été observé. Sa stratégie pour l'obtention de bons rendements réside dans l'utilisation de micro-ondes pour effectuer la réaction de couplage catalysé au palladium.



La difficulté de développer des conditions réactionnelles de couplage efficaces pour les zinciocyclopropanes a également été documentée par Capita et Rossi.⁹⁹ En effet, ils ont montré que certains systèmes pouvaient être problématiques, non seulement au niveau de la réactivité, mais également au niveau de la stabilité des produits formés. En effet, certains vinylcyclopropanes, formés au cours de ce type de réaction, sont sujets à des réactions d'ouverture de cycle dans les conditions réactionnelles du couplage (éq. 22).

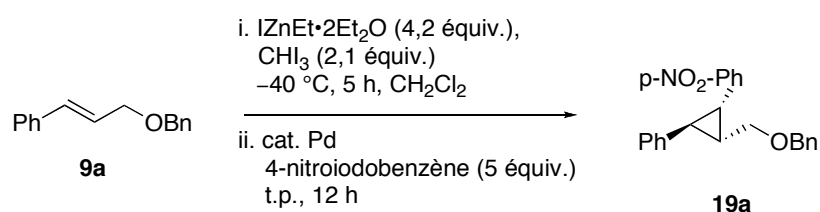


3.2.2 Optimisation de la réaction

L'existence de ces réactions permet d'envisager la fonctionnalisation de notre zinciocyclopropane selon une réaction de couplage croisé de Negishi. Cependant, étant donné qu'il n'est pas possible d'isoler le zinciocyclopropane du milieu réactionnel, les conditions réactionnelles du couplage croisé devront être compatibles avec les réactifs en excès ainsi que les sous-produits issus de la zinciocyclopropanation. En particulier, la présence d'un excès de carbénoïdes, de sels de zincs et le solvant de la réaction peuvent poser problème. Par exemple, les catalyseurs de palladium à base de phosphine sont connus pour ne pas être compatibles avec le dichlorométhane. Or, la réaction de zinciocyclopropanation a nécessairement lieu dans ce solvant. La simple addition du catalyseur de palladium et du partenaire de couplage au mélange réactionnel issu de la zinciocyclopropanation n'a donc pas conduit à la formation du produit désiré (Tableau 10, Entrée 1). Cependant, en plaçant le mélange sous vide à la température de la pièce pour évaporer le dichlorométhane présent dans le milieu et en utilisant le THF comme solvant réactionnel pour la réaction de Negishi, une quantité intéressante du produit de couplage a pu être observée (Entrée 2). Malheureusement, cette opération diminue sans nul doute le rendement de la réaction étant donné qu'il est très difficile de mettre le mélange réactionnel

sous vide sans introduire des traces d'air humide dans le ballon. Par ailleurs, les faibles différences de rendement observées en fonction des catalyseurs (Entrées 2, 3 et 4) et de la quantité de catalyseur (Entrée 4 et 5) utilisés lors du couplage nous porte à croire que l'hydrolyse du zinciocyclopropane lors des différentes manipulations est probablement la principale cause des rendements moyens. Cela dit, le $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$ a montré une réactivité légèrement supérieure (Entrée 3). L'utilisation d'une température réactionnelle plus élevée n'a pas conduit à de meilleurs résultats (Entrées 6 et 7).

Tableau 10. Optimisation de la réaction de Negishi



Entrée	Solvant	T (°C)	Cat. Pd (mol%)	Rdt (%)
1	DCM	t.p.	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10)	<10%
2	THF ^a	t.p.	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10)	40%
3	THF ^a	t.p.	$\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$ (10)	53%
4	THF ^a	t.p.	$\text{Pd}(\text{dba})_2$ (10) / $\text{P}(\text{2-furyl})_3$ (20)	47%
5	THF ^a	t.p.	$\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5) / $\text{P}(\text{2-furyl})_3$ (10)	43%
6	THF ^a	reflux	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10)	<10%
7	THF ^a	tube scellé	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10)	10%

^a La majeure partie du CH_2Cl_2 , provenant de la réaction de zinciocyclopropanation, a été distillé sous vide (~20 mmHg) à la température de la pièce avant l'introduction du solvant et des réactifs de couplage.

L'utilisation de $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$ et d'iodure de *p*-nitrophényle permet donc, après distillation du dichlorométhane, de réaliser un couplage croisé de Negishi à partir du mélange réactionnel issu de la zinciocyclopropanation. En outre, il est important de

mentionner qu'aucune trace d'épimérisation n'a été observée lors de cette transformation. L'excellente diastéréosélectivité de la réaction est donc intacte.

Le dérivé cyclopropanique **19a**, issu du couplage avec l'iodure de nitrobenzène, est un produit cristallin. La stéréochimie relative des différents groupements et, en particulier, la relation *cis* entre le groupement directeur et le *p*-nitrophényle nouvellement introduit a donc pu être confirmée par l'analyse cristallographique de ce composé (Figure 4).

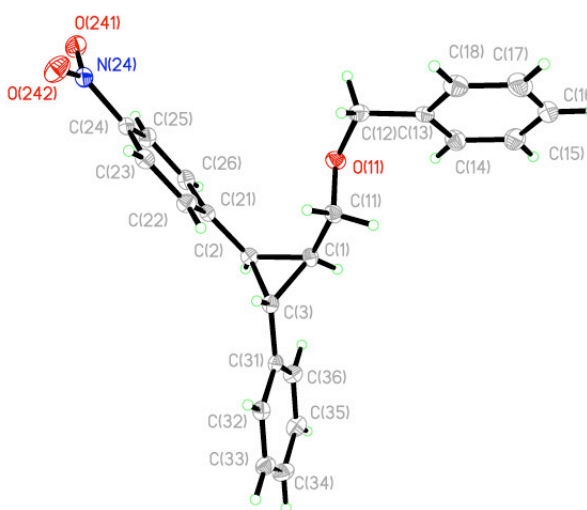


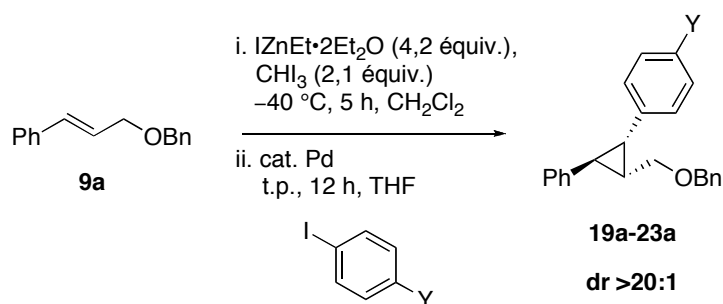
Figure 4. Structure cristallographique de **19a**

3.2.3 Étendue de la réaction

Afin d'exemplifier cette réaction, différents iodures d'aryles ont été engagés dans la réaction de couplage croisé de Negishi décrit précédemment (Tableau 11). À titre de comparaison, certaines entrées ont été effectuées avec le catalyseur optimal $\text{Pd}(t\text{Bu}_3\text{P})_2$ ainsi qu'avec le catalyseur plus classique $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. On remarque que seuls les iodures d'aryles portant des groupements électroattracteurs ont été couplés avec succès. Les rendements de la réaction restent moyens. Ce résultat s'explique probablement par le fait que la réaction a lieu à la température de la pièce. L'addition oxydante est

vraisemblablement l'étape limitante de la réaction de couplage. À cette température, l'addition oxydante du palladium dans le lien C–I est difficile. La présence de groupements électroattracteurs facilite cette étape conduisant ainsi au produit désiré, leur absence rend la réaction inefficace. Si nécessaire, l'utilisation des catalyseurs de nickel développés par Fu,¹⁰⁰ de catalyseurs de palladium portant des ligands *N*-hétérocycliques¹⁰¹ ou l'utilisation de sels de diaryliodonium seraient des alternatives à considérer pour accroître l'étendue de la réaction.

Tableau 11. Étendue du couplage de Negishi



Entrée	Y	Pdt	Cat. Pd (mol%)	Rdt (%)
1	NO ₂	19a	Pd(<i>t</i> Bu ₃ P) ₂ (10)	52
2	NO ₂	19a	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	40
3	F	20a	Pd(<i>t</i> Bu ₃ P) ₂ (10)	56
4	COOEt	21a	Pd(<i>t</i> Bu ₃ P) ₂ (5)	42 ^a
5	COOMe	22a	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	22 ^a
6	OMe	23a	Pd(<i>t</i> Bu ₃ P) ₂ (10)	10

^a Rendement isolé après saponification de l'ester et recristallisation.

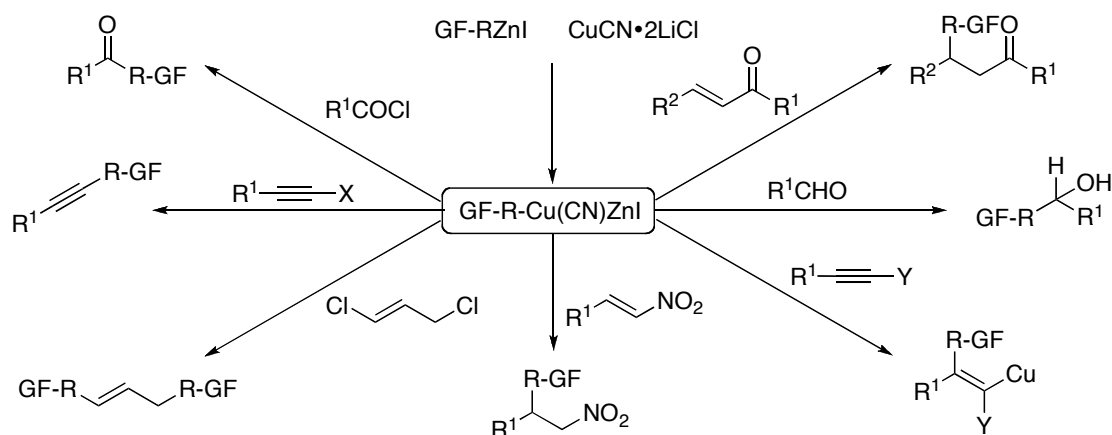
Les produits **21a** et **22a** ayant la même affinité pour la silice que les produits d'homocouplage correspondants, une saponification et une purification par recristallisation ont été nécessaires pour les obtenir exempts d'impuretés. Ces manipulations additionnelles ont conduit à des rendements encore plus faibles. Cependant, la faisabilité du couplage

croisé de Negishi à partir du mélange réactionnel issu de la zinciocyclopropanation a été démontrée. Cette réaction de couplage permet ainsi l'accès, dans des rendements synthétiquement utiles et avec une excellente diastéréosélectivité, à des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-trisubstitués difficilement accessibles autrement.

3.3 Transmétallation

Une autre réaction souvent utilisée pour la fonctionnalisation d'organozinciques est la transmétallation entre le zinc et le cuivre.¹⁰² En effet, en traitant un organozincique avec du CuCN en présence de LiCl, l'agrégat mixte R-Cu(CN)ZnX·LiCl ainsi obtenu permet de réaliser des réactions d'addition sur des accepteurs de Michael, ainsi que des réactions d'addition sur des chlorures d'acyles, des aldéhydes, des alcynes et bien d'autres (Schéma 36). La formation d'un organocuprate à partir du zinciocyclopropane correspondant permettrait donc d'améliorer les possibilités de fonctionnalisation et, en particulier, d'introduire des substituants carbonés sur les cyclopropanes.

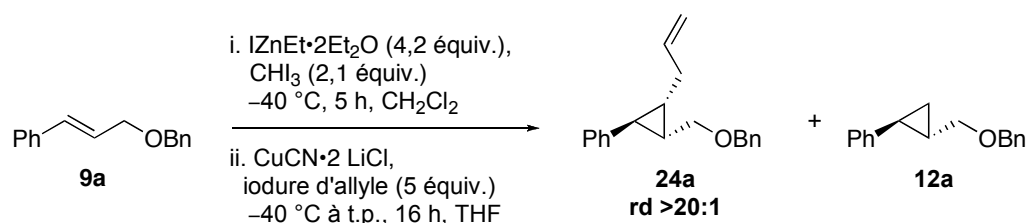
Schéma 36. Fonctionnalisations possibles après une transmétallation cuivre-zinc¹⁰²



3.3.1 Formation du cyclopropylcuprate

La réaction d'allylation utilisant l'iodure d'allyle est souvent utilisée pour la fonctionnalisation de cyclopropylcuprates. Bien que les conditions soient connues à partir du zinciocyclopropane, un large excès de tous les réactifs en présence est souvent utilisé.⁷² Afin de développer une méthode compatible avec le mélange réactionnel issu de la zinciocyclopropanation, une brève optimisation a été conduite. Pour ce faire, le ratio entre les dérivés cyclopropaniques allylé et disubstitué a été mesuré par RMN ¹H dans différentes conditions réactionnelles (Tableau 12).

Tableau 12. Optimisation de la formation du cyclopropylcuprate



Entrée	Solvant	CuCN (équiv.)	LiCl (équiv.)	24a:12a ^a	Rdt
1	DCM/THF	-	-	<1:6	-
2	DCM/THF	3	-	1,1:1	-
3	DCM/THF	3	6	12:1	-
4	THF	3	6	18:1	-
5	THF	2	4	18:1	80%
6	THF	1	2	10:1	-

^a Ratio observé par RMN ¹H

Pour commencer, en l'absence de sels de cuivre, le produit d'allylation **24a** n'a pas été observé. L'espèce réactive n'est donc pas le zinciocyclopropane (Entrée 1). Par contre, lors de l'addition d'un excès de CuCN, un ratio de 1,1:1 entre le produit allylé **24a** et le dérivé cyclopropanique disubstitué **12a** a été observé. La présence de LiCl dans la réaction améliore grandement l'homogénéité de cette dernière et, avec elle, les résultats de

l'allylation (Entrée 2 vs 3). Cette fois encore, la distillation du dichlorométhane avant la formation de l'espèce active a permis d'améliorer la proportion de dérivé cyclopropanique allylé (Entrée 3 vs 4). Enfin l'utilisation de 2 équivalents de cuivre s'est avérée optimale pour la formation du produit désiré (Entrée 5). Comme mentionné dans la littérature,^{52,56,65} la réaction d'allylation s'est produite avec conservation de l'information stéréogénique. La présence constante de **12a** dans le mélange réactionnel malgré l'utilisation d'un excès de réactif a été attribuée à l'inévitable introduction de faibles quantités d'eau lors des diverses manipulations nécessaires à la formation du zinciocyclopropane ainsi qu'à sa fonctionnalisation.

3.3.2 Étendue et limitations de la réaction

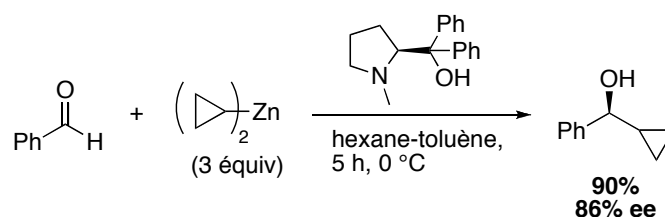
Afin d'augmenter la diversité des dérivés cyclopropaniques obtenus par cette méthode, d'autres électrophiles ont été ajoutés au cyclopropylcuprate obtenu par l'addition de $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ au mélange réactionnel issu de la zinciocyclopropanation. Parmi eux se trouvent l'acrylate de méthyle, le crotonaldéhyde et la cyclohexénone. Cependant, aucun de ces composés n'a conduit à la formation du dérivé cyclopropanique 1,2,3-substitué. Même l'utilisation de chlorure de benzoyle, qui avait pourtant été utilisé par Jean-François Fournier, n'a pas conduit au produit escompté. Dans ce dernier cas, seul le produit de réaction entre le THF et le chlorure de benzoyle a été observé par RMN ^1H . Étant donné que Jean-François Fournier avait utilisé ce type de fonctionnalisation après une réaction de zinciocyclopropanation utilisant Et_2Zn et CHI_3 pour former le carbénoïde, il est probable que la présence de ZnI_2 , un acide de Lewis, dans le mélange réactionnel catalyse cette réaction secondaire.

3.4 Formation de triorganozincates mixtes

Étant donné le faible choix d'électrophiles qui peuvent être utilisés lors de l'activation des zinciocyclopropanes à l'aide de sels de cuivre, une autre méthode

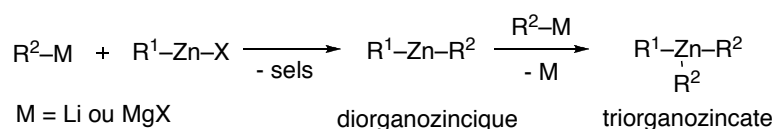
d'activation du zinciocyclopropane a été envisagée. En particulier, les diorganozinciques et les triorganozincates offrent une réactivité très différente de celle des monoorganozinciques puisque l'addition de ces espèces sur de nombreux électrophiles carbonés est possible. En particulier, en présence d'aminoalcools, les diorganozinciques peuvent être additionnés sur les aldéhydes et les cétones. L'utilisation d'un aminoalcool chiral et de dicyclopropylzinc permet d'ailleurs l'addition d'un groupement cyclopropyle avec d'excellents rendements et de très bonnes énantiosélectivités (Schéma 37).¹⁰³

Schéma 37. Addition énantiosélective de zinciocyclopropanes sur des aldéhydes.



La formation des diorganozinciques peut notamment se faire par addition d'un Grignard sur un monoorganozincique (Schéma 38).

Schéma 38. Formation du diorganozincique et du triorganozincate



Le triorganozincate correspondant peut également être formé par cette méthode. Seul un équivalent additionnel de réactif de Grignard est alors nécessaire. La formation d'un diorganozincique ou d'un triorganozincate à partir d'un zinciocyclopropane issu du mélange réactionnel est donc aisément envisageable. Étant donné que l'addition d'un diorganozincique ou triorganozincate sur les aldéhydes, ou les cétones dissymétriques, pourraient conduire à plusieurs diastéréoisomères, une cétone symétrique a été choisie pour servir d'électrophile dans cette réaction. Les diorganozinciques n'étant pas très réactifs

envers les cétones en l'absence d'aminoalcools, et étant donné que l'addition d'aminoalcool introduirait une nouvelle source d'incertitude, l'utilisation du triorganozincate a été préférée.

3.4.1 Optimisation des conditions

Afin de ne pas perdre un équivalent de dérivé cyclopropanique lors de la réaction, il est apparu nécessaire de former un triorganozincate mixte. Idéalement, il faudrait que seul le dérivé cyclopropanique puisse être livré à l'électrophile. La problématique de ne faire réagir qu'un seul des groupements présents sur un diorganozincique, un triorganozincate ou sur un diorganocuprate n'est pas nouvelle et dans ce dessein, quelques groupements dit « non-transférables »¹⁰⁴ ont été développés au cours des dernières années. Par exemple, le groupement méthyle est connu pour être un moins bon groupement transférable que de nombreux autres groupements. Il a donc déjà été utilisé dans ce type de circonstance¹⁰⁵. Un excès de méthyle Grignard a donc été ajouté au mélange réactionnel afin de former le triorganozincate correspondant. Malheureusement, seul le produit d'addition du méthyle sur la benzaldéhyde a été observé. Les autres groupements non-transférables souvent utilisés sont les groupements néophyle,¹⁰⁶ néopentyle¹⁰⁶ et triméthylsilylméthyle (TMS-CH₂-) (Figure 5).¹⁰⁷ Le chlorure de triméthylsilylméthylmagnésium étant commercialement disponible, il a été choisi pour la formation du triorganozincate mixte.

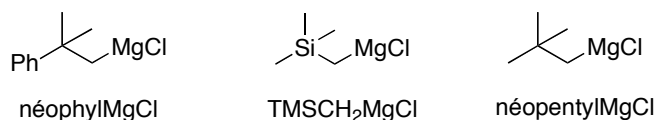
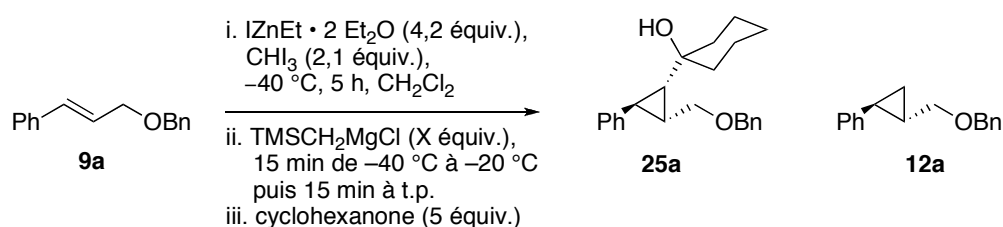


Figure 5. Réactifs de Grignard dérivés des principaux groupements non-transférables

Afin de vérifier la possibilité de former le triorganozincate mixte, un large excès de triméthylsilylméthyle Grignard a été ajouté à la fin de la zinciocyclopropanation. Le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à la température de la pièce et 5 équivalents de cyclohexanone ont alors été ajoutés. La formation du produit désiré a été observée et une

brève optimisation de la formation du triorganozincate mixte a été entreprise (Tableau 13). Pour cela, le nombre d'équivalents de Grignard a été varié et les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant 8 équivalents de ce dernier (Entrée 5). Ceci peut paraître beaucoup, mais le résultat de cette optimisation est cependant sans surprise. En effet, on utilise 4,2 équivalents de $\text{IZnEt} \cdot 2\text{Et}_2\text{O}$ pour la zinciocyclopropanation. Si l'on considère que tout le zinc se trouve sous la forme de triorganozincate, il faut donc 2 équivalents de Grignard par atome de zinc soit 8,4 équivalents. D'autre part, lors de la réaction 1 équivalent de ZnI_2 est formé. Or la conversion de ZnI_2 en triorganozincate requiert non pas 2 mais 3 équivalents de Grignard. Autrement dit, théoriquement 9,4 équivalents de Grignard sont nécessaires lors de cette réaction. L'expérience nous montre que 8 équivalents sont suffisants.

Tableau 13. Optimisation de la formation du triorganozincate mixte



Entrée	X (équiv.)	25a:12a ^a
1	4	<1:5
2	5	1:2
3	6	1:1,3
4	7	8:1
5	8	>10:1 (82%) ^b
6	9	>10:1

^a Ratio observé par RMN ^1H . ^b Rendement isolé de **25a**.

Il faut cependant noter qu'habituellement la quantité de carbénoïde nécessaire pour obtenir une conversion totale lors de la réaction a tendance à diminuer lorsqu'on travaille sur plus grande échelle.¹⁰⁸ La quantité nécessaire du réactif de Grignard pourrait donc être

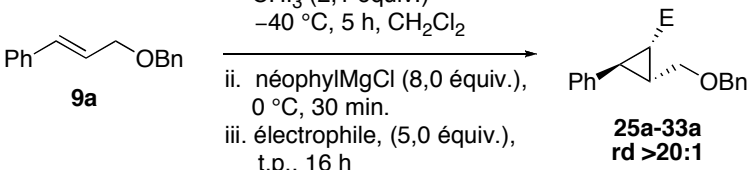
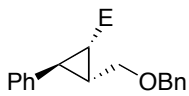
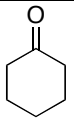
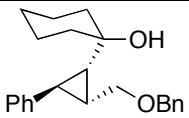
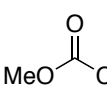
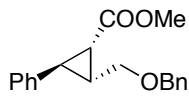

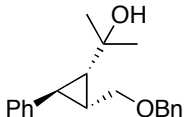
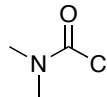
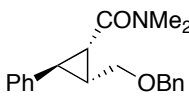

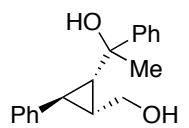

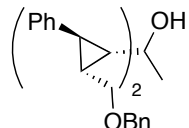
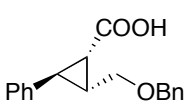
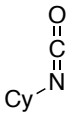
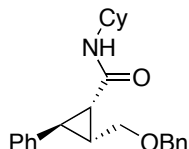
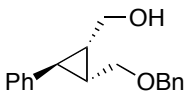
sans aucun doute diminuée si la réaction est conduite sur plus grosse échelle. Cependant, étant donné l'importance de la quantité de Grignard nécessaire et le prix du $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$, un autre réactif de Grignard, meilleur marché et également dérivé d'un groupement non-transférable, a été utilisé pour l'étude de la réaction. Il s'agit du chlorure de 2-méthyl-2-phénylpropylmagnésium aussi appelé chlorure de néophylmagnésium. Cet organomagnésien, développé par Knochel en 1997, a le grand avantage d'être commercialement disponible et bien meilleur marché que les chlorures de triméthylsilylmagnésium ou de néopentylmagnésium.¹⁰⁹

3.4.2 Addition sur des électrophiles

Divers électrophiles ont été introduits dans le mélange réactionnel suite à l'addition du réactif de Grignard (Tableau 14). Tout comme notre substrat-test, les cétones symétriques se sont avérées être des substrats de choix lors de cette addition de dérivés cyclopropaniques (Entrées 1 et 2). L'addition du triorganozincate de cyclopropyle sur une cétone dissymétriquement substituée a conduit, comme anticipé, à la formation des deux diastéréoisomères. Pour le cas particulier de l'acétophénone, un modeste ratio diastéréomérique de 2:1 a été obtenu (Entrée 3). Il est fort probable que ce ratio pourrait être amélioré en modifiant les conditions réactionnelles. Le dérivé de l'acide cyclopropanoïque **28a** a été obtenu avec un bon rendement en traitant le milieu réactionnel avec un flux continu de CO_2 gazeux (Entrée 4). Le para-formaldéhyde étant peu soluble et le formaldéhyde se présentant en solution aqueuse, leur équivalent synthétique anhydre et soluble dans les solvants organiques, le trioxane, a été additionné au mélange réactionnel. Cependant, seul le produit d'hydrolyse a alors été observé. L'ajout de para-formaldéhyde sous forme solide, a par contre mené au produit d'addition désiré **29a** dans un rendement satisfaisant (Entrée 5). Les chloroformates et les chlorures de carbamoyles sont également de bons électrophiles dans cette réaction conduisant respectivement au cyclopropylate de méthyle **30a** et à la *N,N*-diméthylcyclopropylamide **31a** (Entrées 6 et 7). L'addition du dérivé cyclopropanique sur les chlorures d'acyles conduit à l'alcool tertiaire correspondant,

c'est-à-dire au produit de di-addition **32a** (Entrée 8). En effet, une première addition du cyclopropylzincate conduit à la formation de la cétone correspondante. Or, cette cétone est un électrophile qui peut également subir l'addition du triorganozincate. Ainsi, l'alcool tertiaire correspondant est obtenu avec un bon rendement. L'augmentation de la quantité introduite du chlorure d'acyle n'a pas permis de limiter la réaction à la première addition.

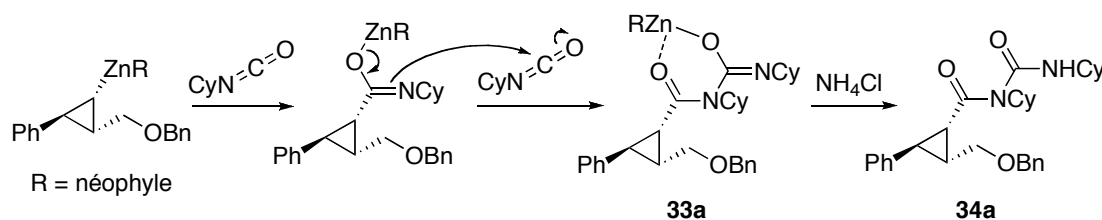
Tableau 14. Électrophiles utilisés lors de la fonctionnalisation du triorganozincate mixte

				i. $\text{IZnEt}\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$ (4,2 équiv.) CHI_3 (2,1 équiv.) $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 5 h, CH_2Cl_2 ii. néophylMgCl (8,0 équiv.), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min. iii. électrophile, (5,0 équiv.), t.p., 16 h			
		 9a				 25a-33a rd >20:1	
Entrée	E^+	Produit	Rdt	Entrée	E^+	Produit	Rdt
1 ^a			25a 82%	6			30a 59%
2			26a 76%	7			31a 67%
3			27a rd=2 :1 ^b	8			32a 65%
4	CO_2		28a 70%	9			33a 35%
5 ^a	$(\text{CHO})_n$		29a 52%				

^a Entrée effectuée en utilisant TSMgCl à la place du néophylMgCl. ^b Ratio déterminé par RMN ^1H du brut réactionnel. Les produits de la réaction n'ont pas été isolés.

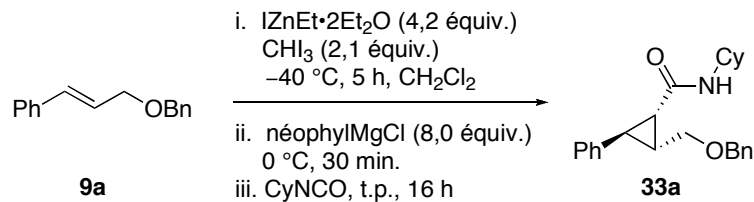
L'ordre d'addition des réactifs a alors été inversé. Le triorganozincique a donc été cannulé sur une solution de chlorure d'acyle. Cependant, seul le produit d'hydrolyse du cyclopropane a été observé. Ceci est sans doute dû à la dégradation du triorganozincate lors de la cannulation du mélange réactionnel. L'addition sur un isocyanate a été un peu plus problématique étant donnée la formation d'un produit secondaire (Entrée 9). Il s'est avéré que le produit secondaire résulte de l'addition du produit désiré sur un second équivalent d'isocyanate (Schéma 39). Le produit issu d'une éventuelle troisième addition n'a pas été observé. Ceci est sans doute dû à la stabilisation de l'alcoolate de zinc entre les différents atomes basiques du cyclopropane **34a**.

Schéma 39. Cas particulier de l'isocyanate



Une optimisation de la quantité d'isocyanate a donc été effectuée (Tableau 15).

Tableau 15. Optimisation de la quantité d'isocyanate



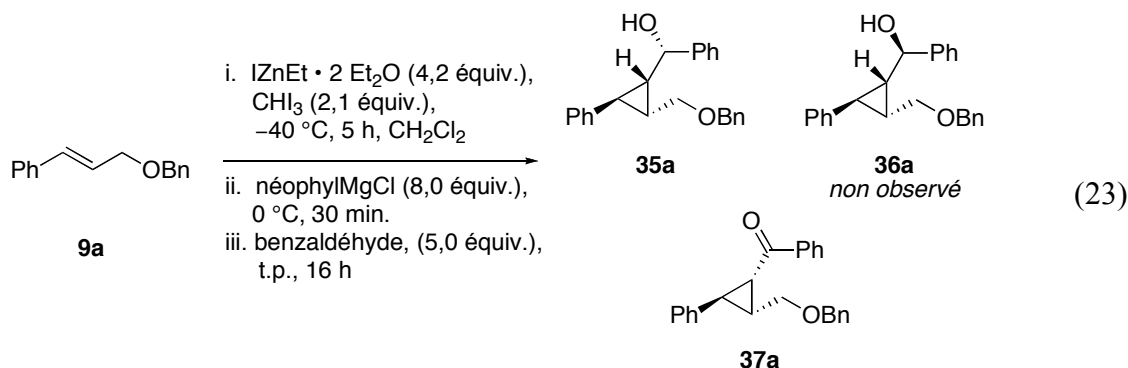
Entrée	CyNCO (équiv.)	Rdt 33a
1	5	35%
2	4	44%
3	3	61%

Dans les conditions réactionnelles précédemment décrites, l'utilisation de trois équivalents d'isocyanate s'est avérée optimale. En effet, dans ces conditions, aucune trace du sous-produit **34a** n'a été observée lors de l'analyse RMN ^1H du brut réactionnel.

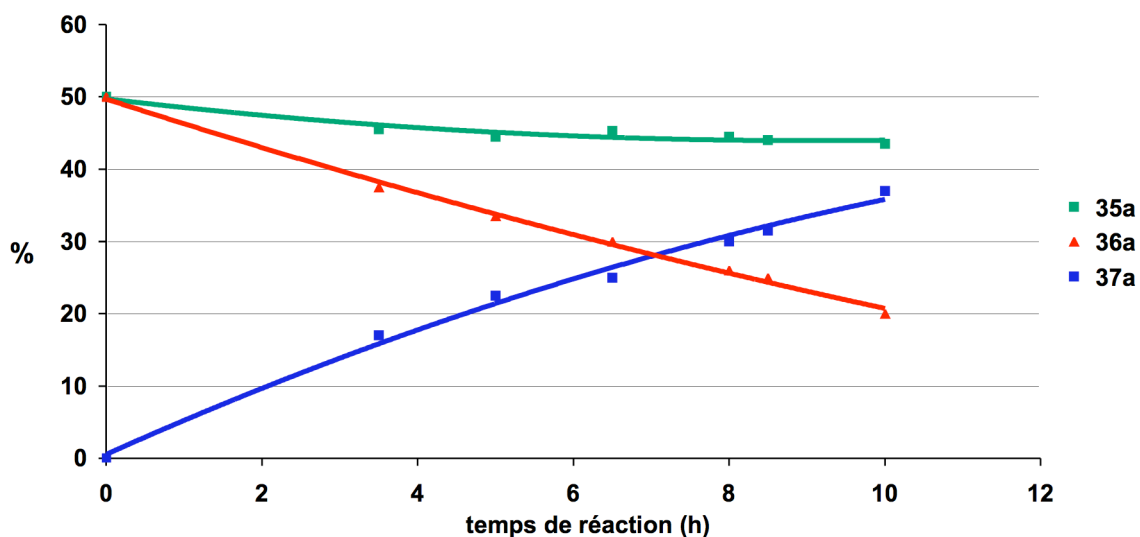
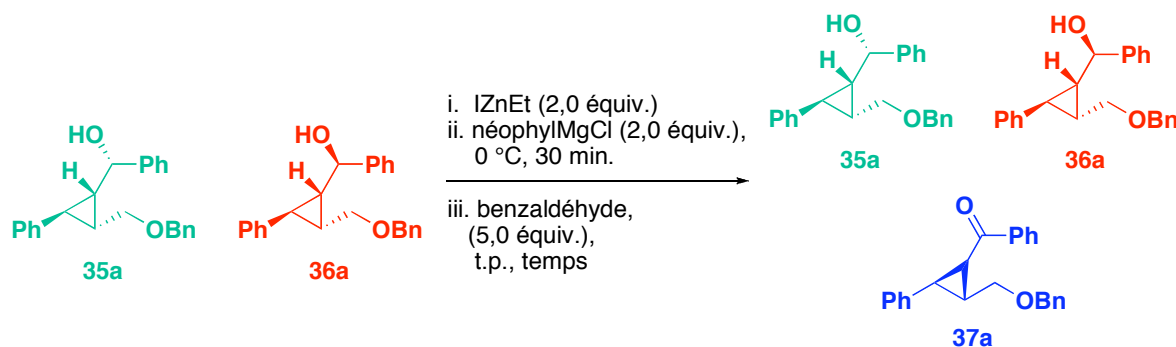
Il est important de mentionner que, cette fois encore, la présence du produit de protolyse **11a** est observée lors de chacune de ces réactions. Ce dernier est sans doute dû à l'introduction d'eau dans le mélange réactionnel au cours des différentes manipulations.

3.4.3 Cas particulier des aldéhydes

Lorsque la réaction a été essayée avec un aldéhyde comme électrophile, en particulier le benzaldéhyde, un mélange entre la cétone correspondante **37a** et un seul des deux diastéréoisomères possibles de l'alcool attendu a été observé, soit l'alcool **35a** (éq. 23). Ce dernier étant cristallin, la configuration relative de chacun des centres chiraux a pu être élucidée. La présence de liaisons hydrogènes intramoléculaires a été observée et la structure tridimensionnelle des cristaux s'est avérée être une hélice chirale (Figure 6). La présence de la cétone est, à première vue, tout à fait surprenante. Cependant, sa formation s'explique aisément dans les conditions réactionnelles utilisées. En effet, l'excès d'aldéhyde présent dans le milieu réactionnel permet l'oxydation *in situ* de l'alcool attendu selon une réaction de type Oppenauer.



seulement 1,5 h, jusqu'à 22% de **36a** ont pu être isolé. Sa présence en différentes proportions, mais toujours minoritaire, en fonction de la quantité d'aldéhyde présente dans le milieu réactionnel et du temps de réaction, nous a conduit à envisager l'existence d'une résolution cinétique lors de cette oxydation. Autrement dit, le diastéréoisomère minoritaire **36a** serait plus facilement oxydé en cétone que le diastéréoisomère majoritaire **35a**. Afin de prouver ce concept, il a été envisagé de soumettre un mélange des deux diastéréoisomères aux conditions réactionnelles et d'observer leur disparition respective en fonction du temps et de la formation de la cétone.

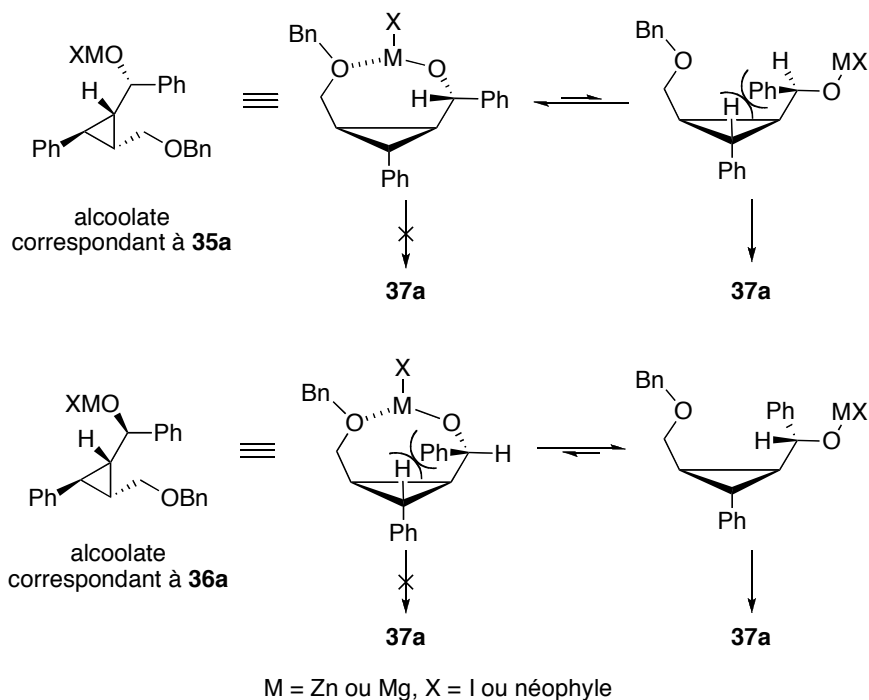


Graphique 2. Cinétique de la réaction d'oxydation

Un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères a alors été préparé. La formation des alcoolate a été effectuée en utilisant 2 équivalents de IZnEt suivis de 2 équivalents de néophyle Grignard. Ensuite, 5 équivalents de benzaldéhyde ont été ajoutés et des aliquots ont été prélevés et parachevés à différents intervalles de temps. Les résultats obtenus sont rapportés dans le Graphique 2. Les résultats montrent clairement que le diastéréoisomère **36a** est consommé au cours du temps par la réaction d'oxydation pour former la cétone **37a** alors que l'autre diastéréoisomère l'est à peine. En effet, après 10 h de réaction, moins de 10% de l'alcool **35a** ont été consommés alors qu'environ 60% de **36a** ont été transformés en la cétone **37a**. Une résolution cinétique a donc bien eu lieu lors de cette oxydation.

À la vue des molécules en présence, on remarque que l'alcoolate dérivé du diastéréoisomère **35a** peut être stabilisé par une coordination avec le groupement O-Bn (Schéma 40).

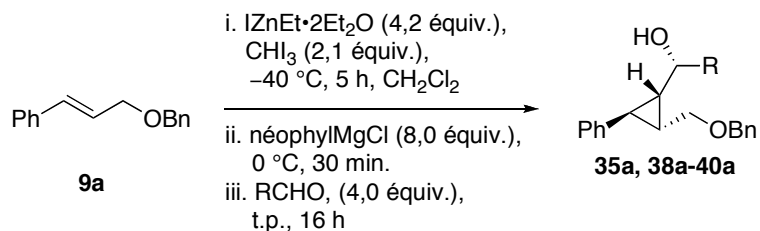
Schéma 40. Explication de la résolution cinétique



Cette interaction agit certainement comme une protection face à l'oxydation en créant de l'encombrement stérique autour du centre réactionnel et en diminuant également l'acidité de Lewis du métal. L'existence d'une telle coordination au sein de l'alcoolate dérivé du diastéréoisomère **36a** impliquerait une importante interaction stérique entre le groupement phényle et l'un des protons cyclopropaniques (Schéma 40). Le diastéréoisomère **36a** adopte donc plus facilement la conformation nécessaire à la réaction d'oxydation.

L'étendue de cette réaction a été brièvement étudiée. En effet, différents aldéhydes ont été utilisés pour parachever le triorganozincate (Tableau 16). Les résultats montrent que plus le groupement R de l'aldéhyde est encombrant, plus le rendement isolé de la réaction augmente. En tant donné que le diastéréoisomère minoritaire est oxydé en cétone ou est éliminé lors de la purification, l'augmentation du rendement reflète, en fait, une amélioration de la diastéréosélectivité de la réaction. D'ailleurs, lors de l'étude du brut réactionnel de l'entrée 4 faisant intervenir le pivaldéhyde, aucune trace de l'autre diastéréoisomère, ni de la cétone correspondante, n'a été détectée par RMN ^1H . L'encombrement stérique du groupement *t*Bu permet donc d'accéder à une très bonne diastéréosélectivité tout en limitant la réaction secondaire d'oxydation.

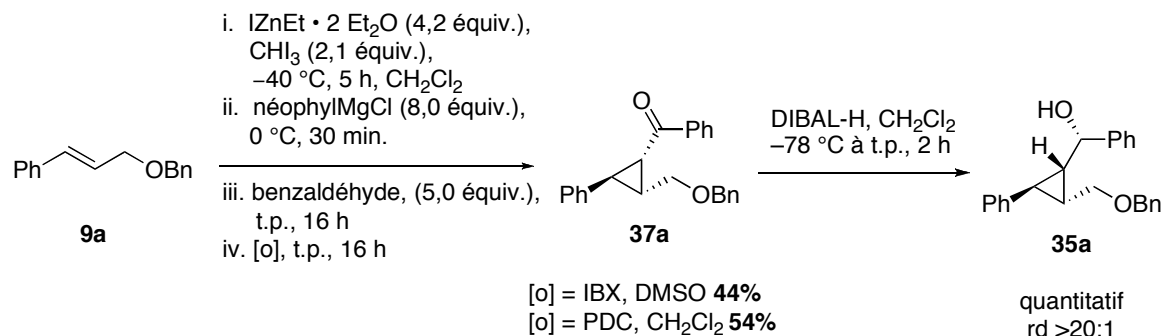
Il a été mentionné précédemment que les cyclopropylcétones ne pouvaient être obtenues par l'addition du cyclopropylzincate sur un chlorure d'acyle. Le rendement maximal de **37a** qu'il a été possible d'obtenir lors de l'addition sur la benzaldéhyde a été de 33% (10 équiv. de benzaldéhyde, 16 h). Il a donc été envisagé d'oxyder le mélange issu de cette addition sur les aldéhydes par addition d'un oxydant externe. L'oxydation de **35a** dans les conditions de Swern a conduit à l'ouverture du cyclopropane. L'oxydation directe du mélange réactionnel par un traitement avec de l'IBX dans le DMSO a conduit à la formation de **37a** dans un rendement de 44%. Enfin, l'utilisation de PDC dans le dichlorométhane a permis l'obtention de la cétone avec un rendement non optimal de 54% (Schéma 41).

Tableau 16. Étude de l'addition du diorganozincique mixte sur des aldéhydes

Entrée	Aldéhyde	Produit	Rdt ^a
1			35a 52%
2			38a 53%
3			39a 63%
4			40a 68%

^a Rendement isolé du diastéréomère majoritaire. Dans la plupart des cas, il s'agit du seul diastéréoisomère observé. La cétone correspondante est observée dans tous les cas sauf pour l'entrée 4.

Ayant accès à la cétone, l'obtention diastéréosélective de **35a** et **36a** dans de meilleurs rendements a été envisagée par une réduction de la cétone **37a**. En effet, l'utilisation de DIBAL-H a conduit à la formation exclusive et quantitative de **35a**. Afin d'obtenir le diastéréoisomère minoritaire, d'autres agents réducteurs ont également été utilisés sur la cétone **37a**. Malheureusement, que ce soit avec NaBH₄ ou avec LiAlH₄, seules de faibles proportions de **36a** ont été observées (**37a**:**36a**, 4:1). L'utilisation de ZnBH₄ n'a, quant à elle, pas permis d'obtenir le produit de réduction.

Schéma 41. Obtention de la cyclopropylcétone et du cyclopropylméthanol

3.4.4 Autres électrophiles

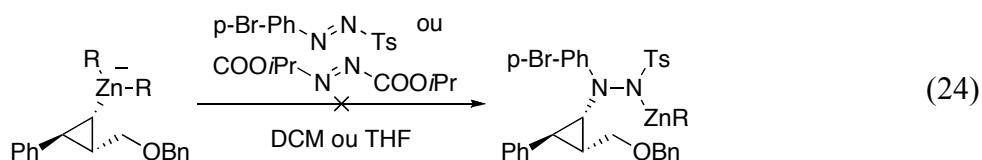
Devant le succès de la formation du triorganozincate, nous nous sommes intéressés, une nouvelle fois, aux électrophiles qui avaient posé problème lors de l'utilisation directe des zinciocyclopropanes. En particulier, il a été jugé important de revisiter les méthodes permettant l'obtention des cyclopropylamines et des cyclopropanols. L'intérêt suscité par ces deux types de composés a déjà été mentionné précédemment (cf. section 3.1.2).

3.4.4.1 Cyclopropanols

La littérature suggère que l'utilisation de O_2 permettait d'oxyder les organozinciques, substitués par des groupements alkyles, pour former le peroxyde puis l'alcool correspondant.^{89,90,91} Cependant, cette fois-ci encore, l'utilisation d' O_2 gazeux ou de peroxydes pour former le cyclopropanol désiré, a conduit à la formation de l'iodocyclopropane correspondant. L'obtention des cyclopropanols par l'oxydation des zinciocyclopropanes en présence des sels d'iode semble difficilement faisable.

3.4.4.2 Cyclopropylamines

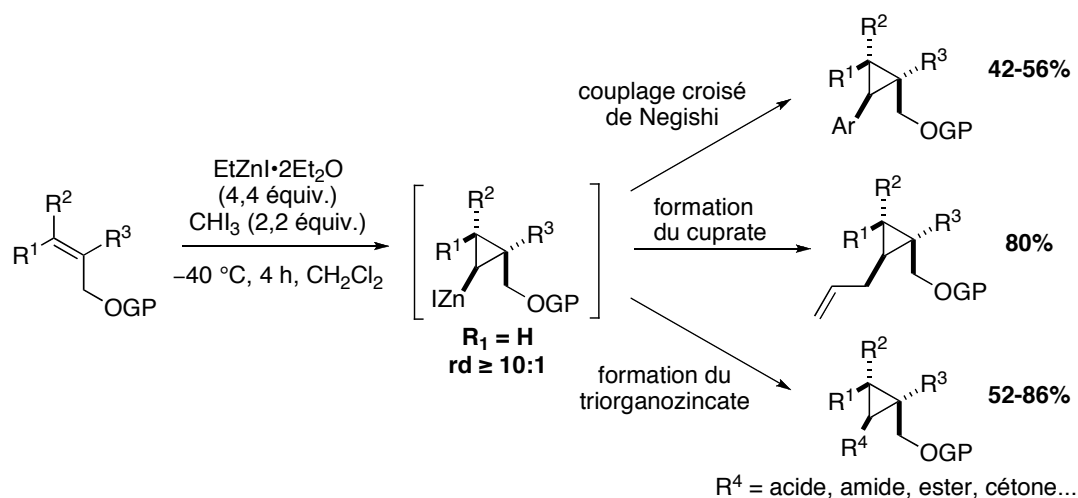
Afin d'obtenir les cyclopropylamines correspondantes du azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD) ainsi qu'un azène ont été ajoutés au triorganozincate, mais sans succès (éq. 24). Des mélanges complexes sont observés ainsi qu'une grande proportion du cyclopropane disubstitué résultant du parachèvement aqueux du triorganozincate.



3.5 Conclusion

Les chapitres 2 et 3 ont montré que les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-trisubstitués de configuration *cis* pouvaient être facilement accessibles avec d'excellentes diastéréosélectivités en utilisant la réaction de zinciocyclopropanation suivie de différentes méthodes de fonctionnalisation.

Schéma 42. Fonctionnalisation des zinciocyclopropanes



En effet, les zinciocyclopropanes directement obtenus par la méthode décrite dans le chapitre 2 se sont avérés peu réactifs par eux-mêmes. Trois techniques d'activation ont donc été développées. Lors de la mise en application de chacune de ces méthodes, l'excellente diastéréosélectivité de la zinciocyclopropanation a été conservée et de nombreux dérivés cyclopropaniques 1,2,3-trisubstitués ont ainsi pu être synthétisés avec une excellente diastéréosélectivité. Lors de l'addition des dérivés cyclopropaniques sur des aldéhydes, il a été possible d'introduire diastéréosélectivement un quatrième centre stéréogénique consécutif. L'existence d'une réaction d'oxydation *in situ* compétitrice a permis l'augmentation de cette diastéréosélectivité grâce à une résolution cinétique. La grande variété des produits qui peuvent ainsi être obtenus à partir du mélange réactionnel issu de la réaction de zinciocyclopropanation est illustrée dans le Schéma 42.

Chapitre 4 Synthèse énantiosélective de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués

Les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués sont sans conteste des composés intéressants pour la chimie de synthèse ainsi que la chimie médicinale (voir sections 1.1.2 et 1.1.3). Dans chacun de ces domaines, la configuration absolue de ces dérivés est primordiale. Or, pour l'instant, la synthèse des zinciocyclopropanes est uniquement diastéréosélective. De plus, l'obtention de ces composés sous forme énantioenrichie est délicate étant donné que la réaction fonctionne mal avec des alcools allyliques secondaires. Afin de répondre à cette problématique, le développement d'une version énantiosélective de la réaction de zinciocyclopropanation a été entrepris.

4.1 Les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués énantioenrichis

La réaction de Simmons-Smith étant l'une des principales méthodes permettant la synthèse des dérivés cyclopropaniques, de nombreuses variantes diastéreo- ou énantiosélectives de la réaction ont été développées afin d'obtenir des dérivés cyclopropaniques 1,2-substitués énantioenrichis. Certaines de ces méthodes ont déjà été appliquées avec succès à la synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués.

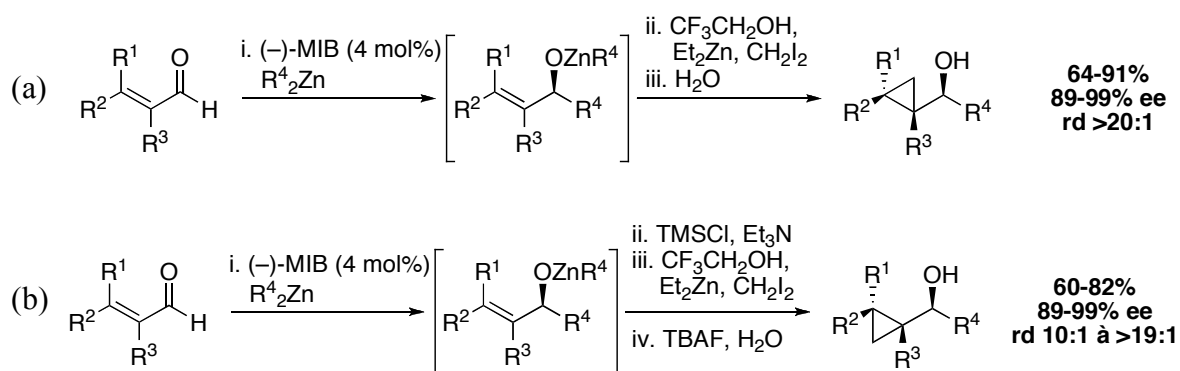
4.1.1 Les réactions de Simmons-Smith diastéréosélectives

La principale stratégie pour l'obtention de dérivés cyclopropaniques énantioenrichis repose sur le fait que le carbénoïde peut être dirigé par un groupement proximal basique. Si ce groupement est chiral ou dans un environnement chiral, l'information stéréogénique peut alors être transmise par le groupement directeur vers le cyclopropane. Cette caractéristique de la réaction a été notamment exploitée lors de la réaction de cyclopropanation d'alcools allyliques chiraux, mais également par l'utilisation de divers auxiliaires chiraux.

4.1.1.1 Utilisation d'alcools chiraux

Les alcools allyliques chiraux étant facilement accessibles, de nombreuses méthodes reposent sur leur utilisation. Une récente avancée concernant cette technique a été publiée par Walsh au cours des dernières années.⁵⁶ Cette méthode repose sur l'addition énantiosélective d'un organozincique sur un aldéhyde pour former l'alcoolate de zinc allylique énantioenrichi correspondant [Schéma 43, (a)]. L'addition subséquente du carbénoïde de zinc permet la formation *in situ* du dérivé cyclopropanique. Cette méthode en un seul pot a l'avantage d'utiliser une quantité catalytique d'information chirale. D'un point de vue synthétique, le seul désavantage de la méthode est la nécessité d'utiliser un alcool allylique secondaire, ce qui introduit une limitation en termes de généralité de la méthode. Mis à part cela, les énantiosélectivités et diastéréosélectivités obtenues sont excellentes et tous les schémas de substitution de l'alcène sont tolérés. Une modification des conditions réactionnelles a également permis d'obtenir les deux diastéréoisomères possibles [Schéma 43, (b)]. Enfin, comme mentionné dans l'introduction, l'extension de cette méthodologie utilisant un carbénoïde *gem*-diiodé a permis la synthèse de différents halocyclopropanes 2,3-substitués avec d'excellentes diastéreo- et énantiosélectivités (Schéma 19).

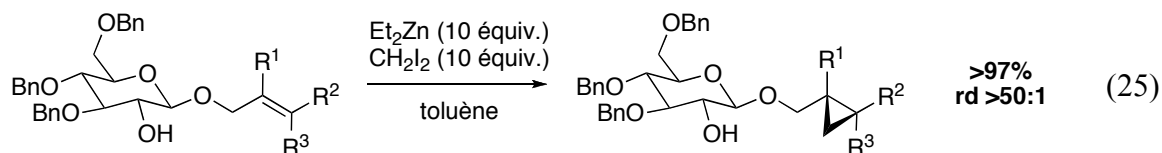
Schéma 43. Réaction de Simmons-Smith à partir d'alcoolates de zinc chiraux



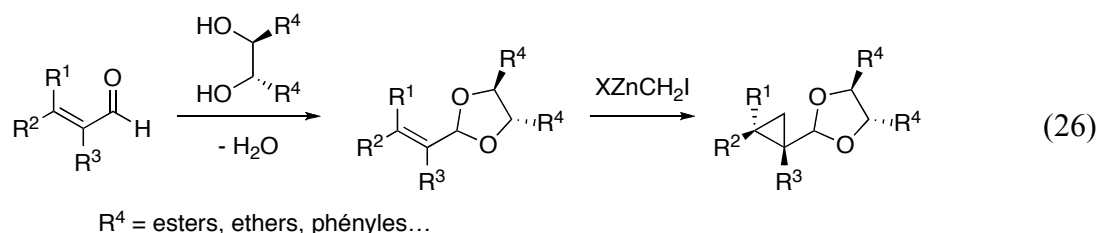
Une autre méthode diastéréosélective pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques énantioenrichis repose sur l'utilisation d'auxiliaires chiraux. Ces derniers sont introduits sur le substrat avant la réaction et sont enlevés une fois la réaction de cyclopropanation effectuée.

4.1.1.2 Utilisation d'acétals

L'utilisation d'un dérivé du glucose a permis l'obtention de dérivés cyclopropaniques avec de très bons rendements et de très bonnes diastéréosélectivités (éq. 25).¹¹¹ L'auxiliaire de glucose peut alors être clivé par une réaction de contraction de cycle. Malheureusement, la formation du composé de départ et le clivage de l'auxiliaire sont assez ardues, et l'utilisation d'un auxiliaire de sucre perbenzylé rend la réaction peu économe en atomes.



Le développement de plus petits auxiliaires chiraux a donc vu le jour. Ces derniers sont très souvent basés sur des motifs de tartrates (éq. 26). Les groupements R^4 peuvent être des groupements esters,¹¹² alcools,¹¹³ phényles,¹¹⁴ etc. Ces méthodes diastéréosélectives permettent, après clivage de l'auxiliaire chiral, l'accès à des dérivés cyclopropaniques hautement énantioenrichis.



Cependant, les bonnes diastéréosélectivités de la réaction sont souvent restreintes à quelques substrats seulement. En outre, l'installation de l'auxiliaire et son clivage une fois la réaction de cyclopropanation effectuée, ajoute systématiquement deux étapes non-productives à la synthèse.

4.1.2 Utilisations d'acides de Lewis chiraux

Une autre stratégie repose sur l'utilisation d'acides de Lewis chiraux. En effet, ces derniers peuvent notamment se lier à un alcoolate de zinc formant ainsi un alcoolate chiral.

4.1.2.1 Le « dioxaborolane »

Afin de pallier aux inconvénients créés par une liaison covalente forte entre le substrat et l'unité responsable de la chiralité, le ligand amphotérique **1** a été développé (Figure 8).¹¹⁵ Il s'agit du (4*R*-*trans*)-2-butyl-*N,N,N,N*-tétraméthyl[1,3,2]dioxaborolane-4,5-dicarboxamide.

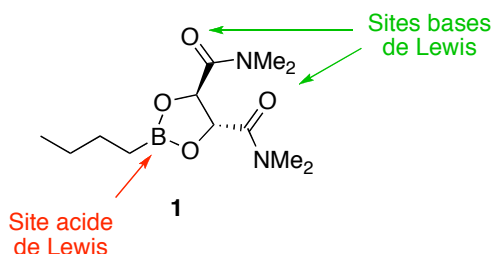


Figure 8. Dioxaborolane **1**

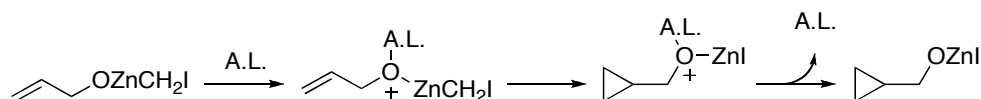
Ce ligand possède un site acide de Lewis, son atome de bore, qui permet de lier le substrat alcool allylique. Lors de cette coordination, l'alcoolate de zinc forme un complexe zwitterionique chiral en équilibre avec sa forme ouverte neutre. Cette interaction est facilement rompue en présence d'une base forte en milieu aqueux ou d'un oxydant, ce qui permet la libération *in situ* du produit de la réaction. La présence des atomes d'oxygène basiques des fonctions amides permet de diriger la cyclopropanation en coordonnant les

atomes de zinc du carbénoïde, promouvant ainsi la différenciation faciale. D'excellents résultats ont été obtenus avec ce ligand et, contrairement à l'utilisation d'auxiliaires chiraux, aucune étape supplémentaire n'est nécessaire pour l'obtention de dérivés cyclopropaniques avec de bons excès énantiomères. Ce ligand a notamment été utilisé, conjointement à un carbénoïde de zinc α -substitué, pour la synthèse de divers dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués *trans*. D'excellentes énantiosélectivités ont ainsi été obtenues.^{50,52} La facilité d'utilisation du dioxaborolane **1** ainsi que son faible coût en font, encore aujourd'hui, le ligand le plus utilisé pour la synthèse énantiosélective de dérivés cyclopropaniques, y compris pour des synthèses sur grande échelle.¹¹⁶ La principale limitation des méthodes utilisant ce dioxaborolane **1** est qu'elles utilisent obligatoirement une quantité stoechiométrique d'information chirale. En effet, non seulement le lien entre l'alcool allylique et le ligand est relativement fort, mais en dirigeant la cyclopropanation à l'aide des groupements amides, le ligand diminue de façon significative la réactivité du carbénoïde. La réaction en absence de ligand conduisant au produit en proportion racémique est donc plus rapide. Ainsi, l'utilisation d'une quantité catalytique du ligand conduit à de mauvaises énantiosélectivités.

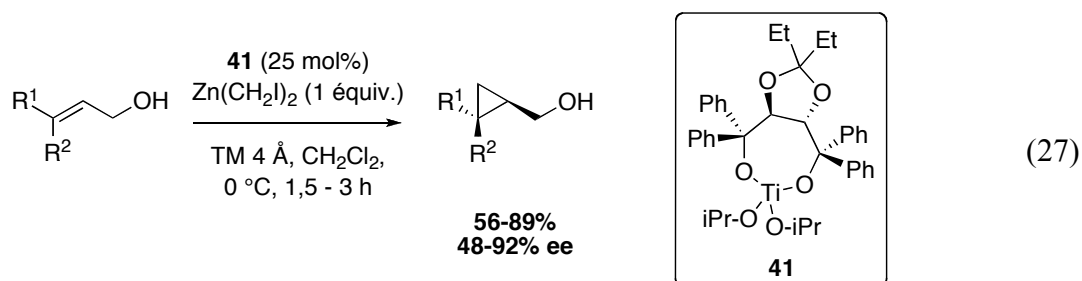
4.1.2.2 Taddolate

Afin de pallier au fait qu'une quantité stoechiométrique du catalyseur est nécessaire, un ligand à base de taddolate de titane a été développé.¹¹⁷ Un fait intéressant est que le carbénoïde reste dirigé par l'alcool allylique et non pas par des groupements basiques comme dans le cas du dioxaborolane. Il agit simplement comme un acide de Lewis en augmentant l'électrophilicité du groupement méthylène à transférer (Schéma 44).

Schéma 44. Mode d'activation d'une réaction de cyclopropanation par un acide de Lewis

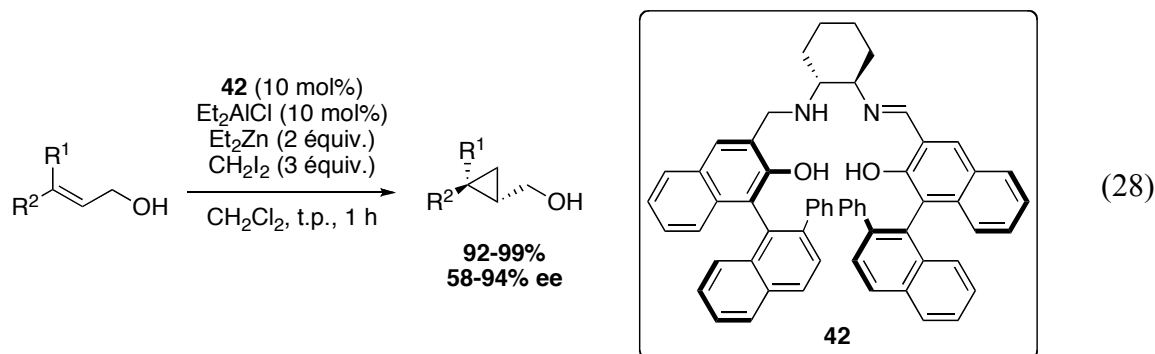


Le lien entre l'oxygène et le titane étant faible, il est possible d'observer la migration du ligand **41** d'un alcool allylique à l'autre. L'utilisation d'une quantité sous-stoechiométrique du ligand (25 mol%) a donc été possible (éq. 27). Cependant, les énantiosélectivités observées sont généralement sous la barre des 90% ee et l'étendue de la réaction est plutôt limitée.



4.1.2.3 Le ligand salalen de Katsuki

Enfin, récemment, Katsuki a développé un nouveau ligand chiral très efficace pour la cyclopropanation énantiosélective.¹¹⁸ Il s'agit du ligand salalen **42** coordonné à un atome d'aluminium (éq. 28). De façon très similaire aux méthodes précédemment décrites, l'atome d'aluminium est un site acide de Lewis qui permet la coordination de l'alcool allylique. La liaison non-covalente Al–O permet au ligand d'être échangé d'un alcool allylique à l'autre. La présence de groupements basiques qui peuvent coordonner le carbénoïde permet de diriger la cyclopropanation. Enfin, l'imposant squelette carboné dérivé de la cyclohexyldiamine substituée par des groupements binaphthyles chiraux permet une bonne différenciation faciale. Ces trois facteurs font que la réaction de cyclopropanation est non seulement énantiosélective, mais également catalytique en ligand chiral.



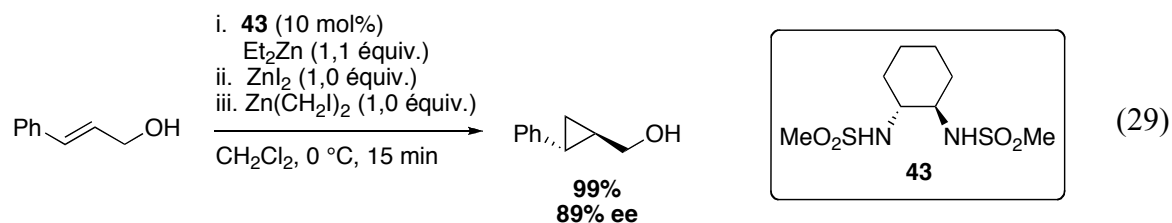
Malheureusement, la complexité du ligand salalen ainsi que la limitation de la méthode aux alcools allyliques *trans*, réduit l'utilité de cette méthode pourtant très prometteuse.

4.1.3 Chiralité sur le carbénoïde

Une autre façon d'induire la chiralité lors de la réaction de cyclopropanation est de développer des carbénoïdes chiraux. Comme mentionné au cours du chapitre 2, la réactivité du carbénoïde est dépendante des groupements qui le substituent. La présence de groupements électroattracteurs sur le carbénoïde permet de le rendre plus réactif et inversement. L'utilisation d'acides chiraux pour former le carbénoïde permet donc non seulement d'induire une différenciation faciale mais également d'accélérer la réaction de cyclopropanation ce qui permet d'envisager le développement d'une méthode catalytique en information chirale.

4.1.3.1 Sulfonamides chiraux

La première réaction de cyclopropanation utilisant une quantité sous-stœchiométrique du ligand chiral a été développée par Kobayashi¹¹⁹ et Denmark.¹²⁰ Elle repose sur l'utilisation de cyclohexyldiamines chirales. En particulier, l'utilisation de 10 mol% du bis(sulfonamide) **43** permet la cyclopropanation de l'alcool cinnamylique avec de très bonnes énantiosélectivités (éq. 29).



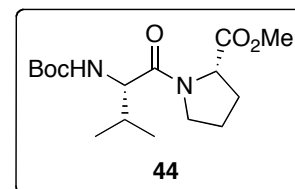
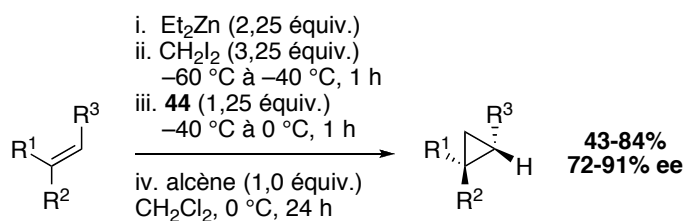
Malheureusement, l'étendue de cette réaction est assez limitée.

4.1.3.2 Ligand de Shi

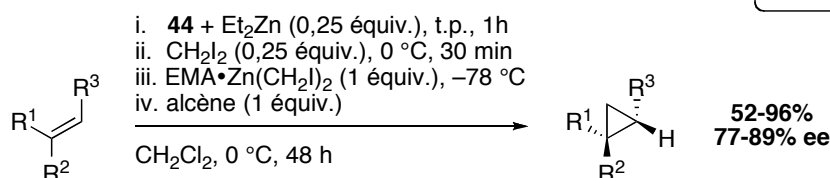
Le groupe de Shi a, quant à lui, développé un dipeptide permettant la cyclopropanation de quelques alcènes non fonctionnalisés. Les énantiosélectivités obtenues ainsi que les rendements sont de modérés à bons. Une pré-complexation du carbénoïde avec une base de Lewis, le méthoxyacétate d'éthyle (EMA), a permis de rendre la réaction catalytique. Afin de conserver le niveau d'énantiosélectivité, une relativement grande quantité de catalyseur (25 mol%) est néanmoins nécessaire.

Schéma 45. Cyclopropanation énantiosélective d'alcènes non fonctionnalisés par Shi

Méthode sur-stoechiométrique en **44**



Méthode sous-stoechiométrique en **44**

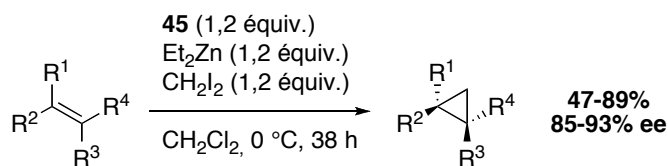


4.1.3.3 Acides Phosphorique chiraux

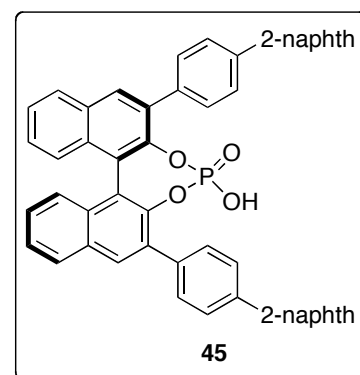
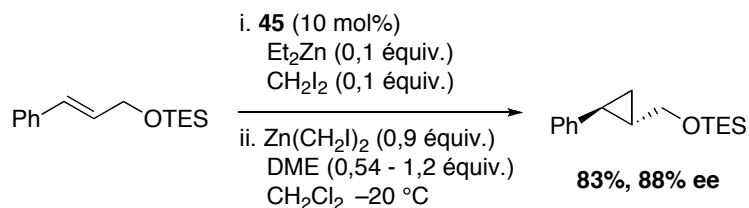
Enfin, Cyril Poulard dans notre groupe a observé qu'un acide phosphorique pouvait être utilisé pour former le carbénoïde.¹²¹ L'utilisation d'un tel carbénoïde a conduit à de bonnes conversions pour les alcools allyliques protégés, ainsi que pour les alcènes non fonctionnalisés. Cette nouvelle classe de ligands rendait donc possible le développement d'une méthode beaucoup plus générale que les méthodes précédemment décrites. L'étude de la version énantiosélective de la réaction a donc été entreprise. En utilisant l'acide phosphorique **45** dérivé du binol, Marie-Christine Lacasse a réussi à obtenir de très bonnes énantiosélectivités. Afin de rendre le système catalytique, il a été nécessaire de ralentir la réaction ayant lieu en l'absence de ligand en coordinant le carbénoïde achiral correspondant à l'aide de DME et en ajoutant le carbénoïde en trois portions à quelques heures d'intervalle. Grâce à ces ajustements, les excellentes énantiosélectivités ont pu être conservées (Schéma 46).

Schéma 46. Cyclopropanation énantiosélective à l'aide d'un acide phosphorique chiral

Méthode sur-stoechiométrique en **45**



Méthode sous-stoechiométrique en **45**



Une autre classe de ligand utilisant des acides phosphoriques dérivés du taddol a également été développée dans notre groupe pour la réaction de cyclopropanation d'alcènes

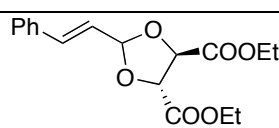
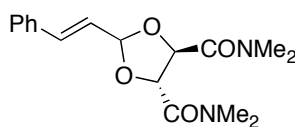
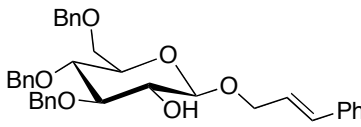
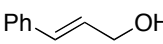
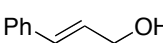
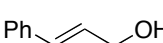
fonctionnalisés et non-fonctionnalisés, mais elle n'a, malheureusement, pas permis d'obtenir le même degré d'énantiosélectivité.¹²²

4.2 Zinciocyclopropanation énantiosélective

4.2.1 Criblage de ligand

En vue du développement d'une réaction de zinciocyclopropanation énantiosélective, plusieurs auxiliaires et ligands de la littérature précédemment décrits ont été utilisés en présence du carbénoïde *gem*-dizincique dans les nouvelles conditions développées.

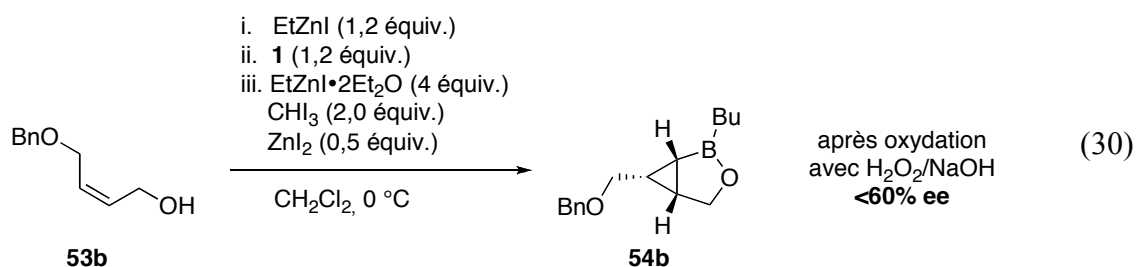
Tableau 17. Ligands testés lors de la zinciocyclopropanation énantiosélective

Entrée	Substrat	Ligand	Résultats
1	 50	-	< 10% conv.
2	 51	-	< 10% conv.
3	 52	-	< 10% conv.
4	 53a	1 (1,2 équiv.)	80% conv.
5	 53a	43 (10 mol%)	< 10% conv.
6	 53a	41 (25 mol%)	< 10% conv.

Cependant, les méthodes énantiosélectives nécessitent l'utilisation d'un alcoolate de zinc plutôt que de l'alcool protégé afin d'obtenir de bonnes énantiosélectivités (Tableau 17, Entrées 4 à 6). Or, il a été observé que le réactif *gem*-dizincique ne conduisait qu'à une faible conversion en présence de l'alcoolate de zinc (section 2.4, Tableau 7, Entrée 12).

Ainsi, dans la plupart des cas, seule une très faible conversion a été observée même après 24 h de réaction. Le seul ligand à présenter une réactivité intéressante est le dioxaborolane **1** (Entrée 4).¹¹⁵

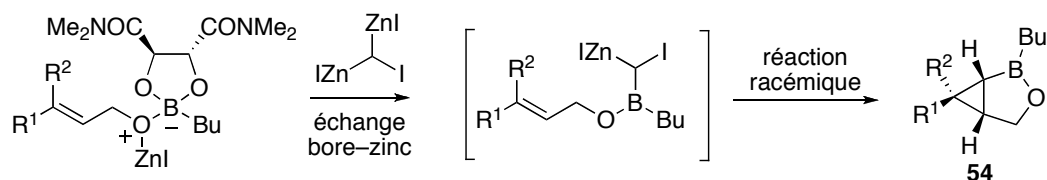
Jean-François Fournier avait déjà montré qu'en présence du dioxaborolane **1** et dans les conditions réactionnelles qu'il avait optimisées (EtZnI•2Et₂O en présence de ZnI₂), l'alcène de départ **53b** était entièrement consommé. Le produit majoritaire observé a été identifié comme étant le cyclopropylborinate **54b** (éq. 30). Malheureusement, seule une faible énantiosélectivité a été observée lors de cette réaction.



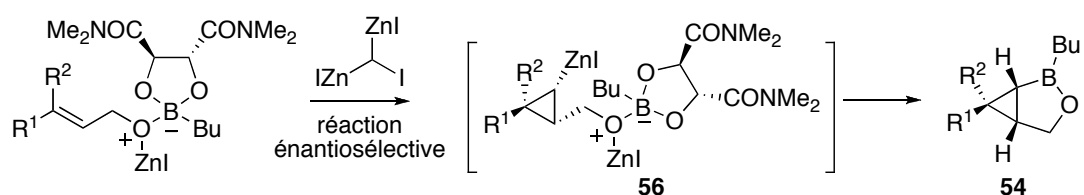
Afin d'expliquer la formation de **54b**, il a été postulé que, lors de la réaction, un inhabituel échange bore-zinc avait lieu conduisant à l'espèce **54b** observée.¹²³ Plusieurs chemins réactionnels peuvent conduire à cette espèce (Schéma 47). En effet, l'échange bore-zinc peut avoir lieu avant la réaction de cyclopropanation entre le ligand et le carbénoïde (chemin réactionnel A). Cette proposition est d'autant plus probable que la présence d'un excès de dioxaborolane lors de la réaction de Simmons-Smith classique empêche la cyclopropanation. Cependant, il paraît difficile d'obtenir un quelconque énantiocontrôle en suivant ce chemin réactionnel. L'échange bore-zinc peut également avoir lieu après la réaction de zinciocyclopropanation (chemin réactionnel B). Cette assertion a notamment été corroborée par le parachèvement de zinciocyclopropanes par du triméthylborate. Cette méthode a permis l'obtention de cyclopropylboronates, qui ont été isolés sous forme de sels de trifluoroborate, puis engagés dans une réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura.¹²⁴

Schéma 47. Chemins réactionnels possibles pour la formation du cyclopropylborinate

Chemin réactionnel A



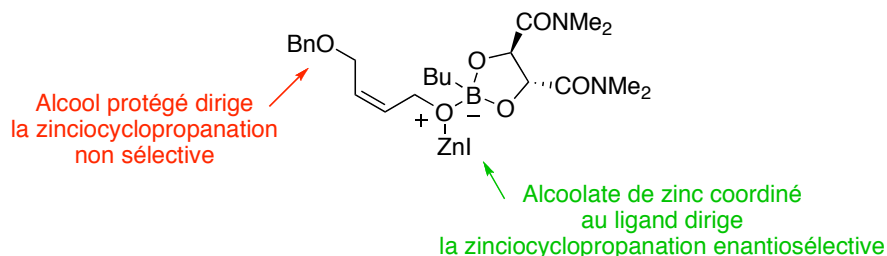
Chemin réactionnel B



À l'époque, étant donnée que seule une faible énantiosélectivité avait été observée pour cette réaction et que les possibilités d'optimisation dans un système aussi complexe étaient relativement limitées, l'utilisation de ce ligand a été abandonnée.

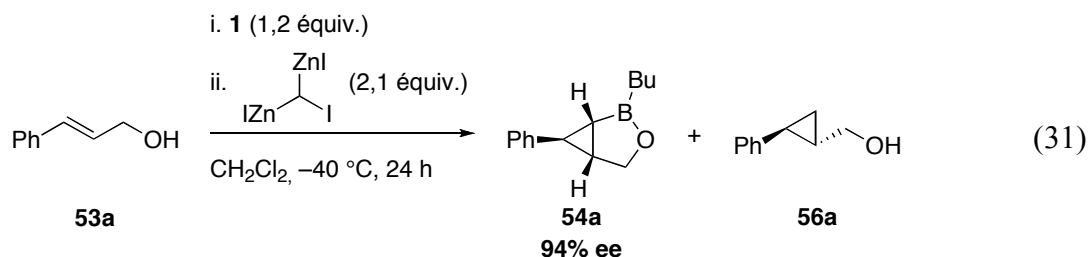
Cependant, cette faible sélection faciale peut également provenir de la nature même du substrat. En effet, l'alcène utilisé par Jean-François Fournier présente deux groupements capables de diriger la réaction, ces deux groupement étant *cis* l'un par rapport à l'autre, ils dirigent tous deux la zinciocyclopropanation conduisant au même diastéréoisomère. Cependant, l'alcool libre se complexe au dioxaborolane **1** et dirige la zinciocyclopropanation de façon énantiosélective. L'alcool protégé dirige, quant à lui, la réaction de façon non sélective (Schéma 48). Il a déjà été démontré qu'un alcool libre était un meilleur groupement directeur qu'un alcool protégé (Schéma 28).⁵⁴ La réaction énantiosélective devrait donc l'emporter. Cependant, ceci est sans compter le fait que la complexation avec les atomes basiques du dioxaborolane enrichit les atomes de zinc en densité électronique ce qui le rend moins réactif et ce faisant, ralentit la réaction.

Schéma 48. Explication de la mauvaise énantiosélectivité



Au final, la réaction énantiosélective et la réaction non sélective sont en compétition l'une avec l'autre, conduisant à de faibles énantiosélectivités. Le développement de nouvelles conditions permettant la zinciocyclopropanation d'alcènes ne portant qu'un seul groupement directeur permet donc d'espérer l'obtention de meilleurs résultats.

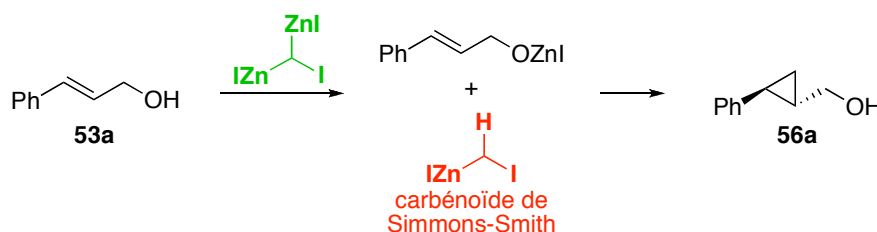
Les premiers résultats obtenus lors de la zinciocyclopropanation de l'alcool cinnamyle ont effectivement été très encourageants. En présence du dioxaborolane **1**, la zinciocyclopropanation de **53a** a permis la formation du cyclopropylborinate **54a** attendu avec d'excellentes énantiosélectivités (éq. 31).



Cependant, lors de la réaction, une présence non négligeable du dérivé cyclopropanique disubstitué **56a** a également été observée. Ce dernier peut soit provenir de l'hydrolyse du zinciocyclopropane par un alcool allylique, soit de la réaction avec le carbénoïde classique de Simmons-Smith. En effet, la déprotonation de l'alcool allylique par le carbénoïde *gem*-dizincique conduit à la formation du carbénoïde monozincique originel décrit par Simmons et Smith en 1958. Ce dernier peut alors cyclopropaner l'alcoolate allylique formant ainsi le dérivé **56a** (Schéma 49). Les réactions acide-base étant

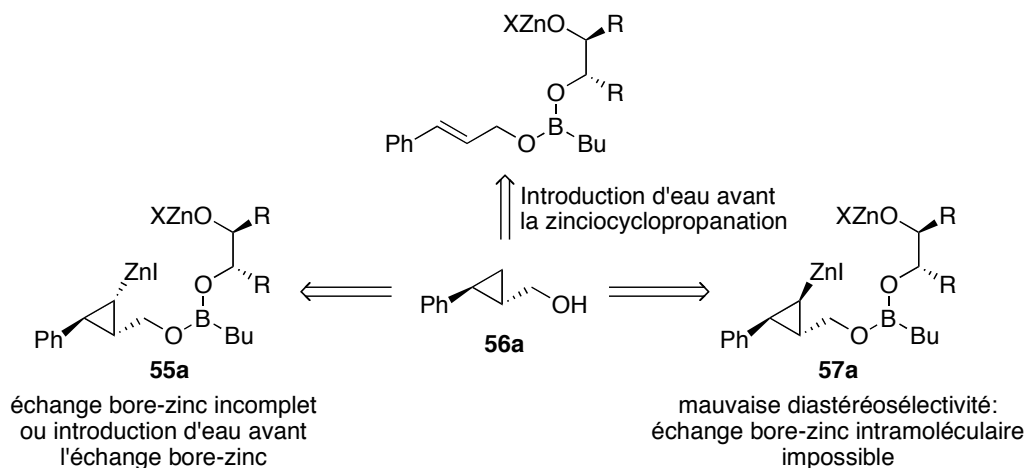
considérées comme rapide, il est fort probable que l'alcool allylique est déprotonné dès l'addition du carbénoïde *gem*-dizincique, formant ainsi le carbénoïde de Simmon-Smith.

Schéma 49. Explication de la formation majoritaire du dérivé cyclopropanique **56a**



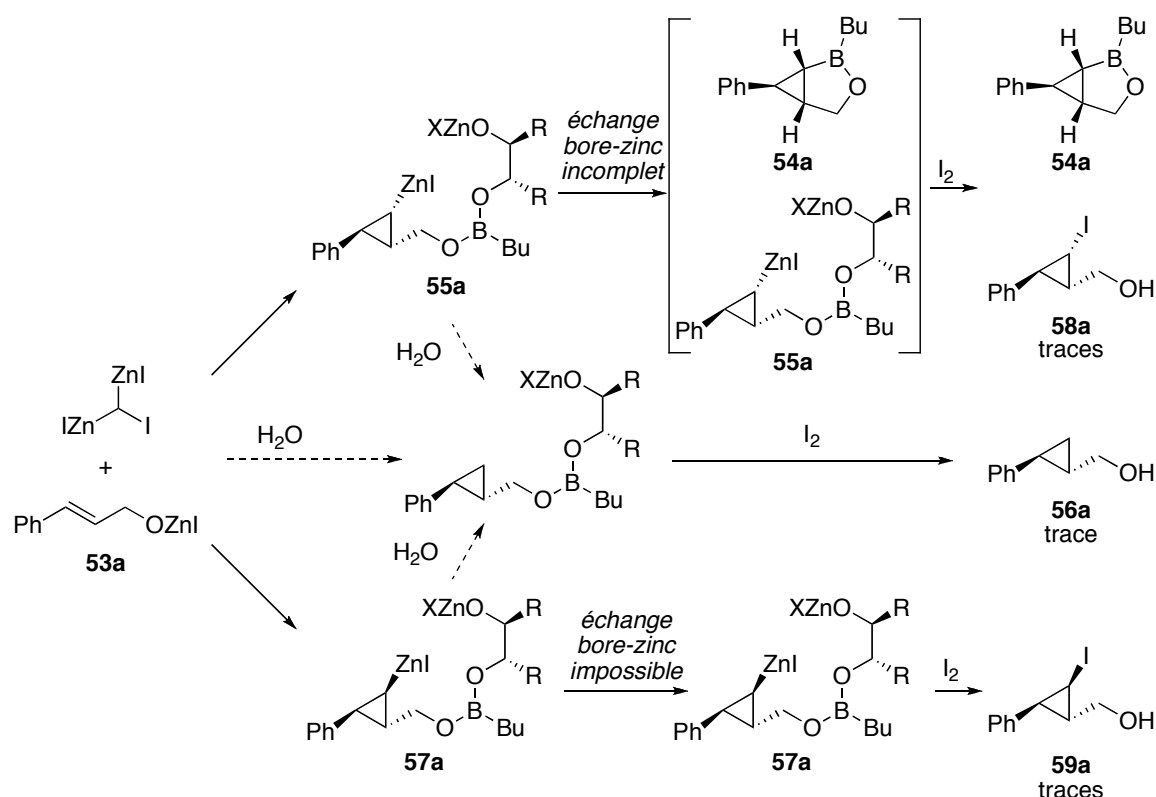
Afin d'éviter ce problème, l'alcoolate de zinc correspondant a été formé avant la réaction puis introduit dans les conditions réactionnelles. Même si une légère baisse des énantiosélectivités a été observée (90-92% ee au lieu de 94%), une quantité nettement moins importante de **56a** a été observée. Cependant, la présence de ce dernier ne peut être complètement évitée. Plusieurs autres explications peuvent être envisagées pour expliquer sa formation (Schéma 50). Premièrement, il se pourrait que l'échange bore-zinc ne soit pas complet et qu'une faible proportion de zinciocyclopropane *cis* se trouve toujours présent dans le mélange réactionnel à l'issue de la réaction. Lors du parachèvement, le zinciocyclo-

Schéma 50. Explications potentielles pour la formation de **56a** malgré la préformation de l'alcoolate.



propane restant conduirait à la formation de **56a**. Une autre explication serait une mauvaise diastéréosélectivité de la réaction. Étant donné que le dioxaborolane est connu pour favoriser la formation du produit *trans*,^{50,51,52} il est possible qu'en présence du dioxaborolane, la diastéréosélectivité de la réaction soit légèrement moins bonne. Le diastéréoisomère *trans* ne permettant pas pour des raisons stériques l'échange bore-zinc, ce dernier serait hydrolysé à la fin de la réaction et serait également responsable de la formation de **56a**. Enfin, il n'est pas impossible également que, lors de l'introduction de nombreux réactifs dans le mélange réactionnel, ainsi que lors de la cannulation de l'alcoolate, de l'eau soit introduite dans le mélange réactionnel et ce, malgré les précautions prises pour garder le milieu aussi anhydre que possible.

Schéma 51. Parachèvement à l'iode de la zinciocyclopropanation énantiosélective



Un parachèvement à l'iode du mélange réactionnel à l'issue de la réaction de zinciocyclopropanation semble donner raison à toutes ces assertions étant donné que de très faibles quantités de l'iodocyclopropane *cis* et *trans*, venant respectivement des zinciocyclopropanes *cis* et *trans*, ainsi que du cyclopropane disubstitué **56a** ont été observées (Schéma 51).

Finalement, le fait que la réaction fonctionne avec un alcool libre en présence du dioxaborolane **1** est dans doute dû à la formation du lien covalent B–O qui agit alors comme un groupement protecteur pour l'alcool allylique.

Au cours de réaction de zinciocyclopropanation énantiosélective, le dioxaborolane **1** a donc trois rôles distincts. En effet, il sert, à la fois, de groupement protecteur pour l'alcool, de source de chiralité pour promouvoir la différenciation faciale lors de la zinciocyclopropanation et finalement, il sert d'électrophile présent *in situ* pour la formation du cyclopropylborinate.

4.2.2 Étude de la réaction

4.2.2.1 Prévenir l'échange bore-zinc

Même si la formation *in situ* du cyclopropylborinate est intéressante, devant les multiples efforts déployés pour le développement de méthodes de fonctionnalisation des zinciocyclopropanes, quelques tentatives ont été effectuées afin d'essayer de prévenir l'échange bore-zinc. La stratégie envisagée a été d'augmenter la taille du groupement porté par l'atome de bore afin de créer de l'encombrement stérique et d'ainsi empêcher l'échange bore-zinc de se faire. Pour cela, le ligand dioxaborolane **60** portant un groupement mésityle a été préparé (Figure 9)

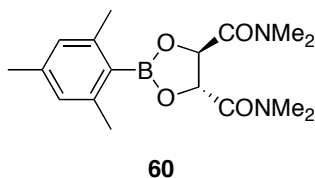
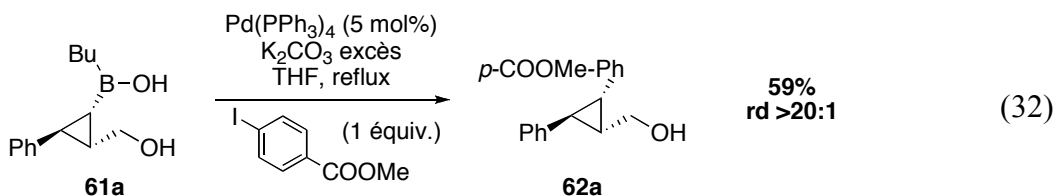


Figure 9. Dioxaborolane plus encombré utilisé pour prévenir l'échange bore-zinc

Lorsque la réaction a été effectuée en présence de ce ligand, une conversion d'environ 50% a été observée et le parachèvement du mélange réactionnel avec de l'iode a montré que le zinciocyclopropane avait été conservé tout au long de la réaction puisque le produit majoritaire obtenu a été l'iodocyclopropane correspondant. De plus, l'énantiosélectivité observée est similaire à celle obtenue lors de l'utilisation de **1** (89% ee). Cependant, la faible conversion de la réaction, due vraisemblablement à l'encombrement stérique généré par le groupement mésityle, nous a poussé à modifier les conditions réactionnelles. Pour cela, la température réactionnelle a été augmentée jusqu'à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dès lors, l'étude RMN ^1H brut réactionnel a montré la formation en quantité relativement importante du cyclopropylborinate non désiré. L'élévation de température profite donc non seulement à la conversion mais également à l'échange bore-zinc que l'on cherchait à prévenir.

La stratégie visant à empêcher l'échange bore-zinc a donc été abandonnée au profit du développement de méthodes de fonctionnalisation du cyclopropylborinate. À ce propos, un avantage des cyclopropylborinates face aux zinciocyclopropanes précédemment obtenus est certainement la plus grande stabilité des cyclopropylborinates face à l'hydrolyse. Cependant, malgré de nombreux efforts dans ce sens, il n'a pas été possible d'isoler les cyclopropylborinates avec de bons rendements sans observer l'ouverture partielle du bicycle ou l'acidolyse du lien C–B.¹²⁵ L'acide borinique **61a** issu de l'ouverture du bicycle a, cependant, pu être isolé en faible quantité (32%) et engagé dans une réaction de couplage croisé de Suzuki. Les premières conditions essayées ont conduit à la formation du produit désiré.

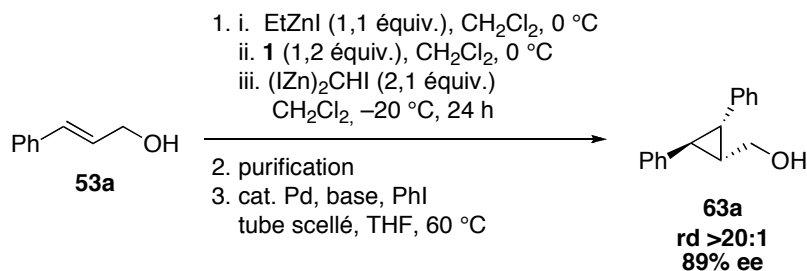


4.2.2.2 Fonctionnalisation

La difficulté d'isoler l'acide borinique ou le cyclopropylborinate dans un bon rendement ne permet pas d'étudier convenablement la réaction de zinciocyclopropanation. Le développement d'une méthode de fonctionnalisation du cyclopropylborinate *in situ* ou à partir du brut réactionnel est donc nécessaire. La réaction de couplage de Suzuki effectuée sur **61a** est encourageante pour le développement d'un couplage croisé à partir du cyclopropylborinate. Dans cette optique, le cyclopropylborinate, partiellement purifié par une simple filtration sur silice, a été soumis aux conditions réactionnelles précédemment utilisées. Malheureusement, le cyclopropylborinate n'a pas conduit au produit de couplage désiré. Différentes bases ont alors été testées pour faciliter cette réaction de couplage. L'utilisation d'une base plus forte, en particulier l'utilisation d'une solution aqueuse de KOH 2N en excès, a permis l'obtention du produit de couplage dans de bons rendements (Tableau 18). Afin de simplifier le protocole expérimental, la réaction a été testée directement sur le brut réactionnel, après l'évaporation du dichlorométhane. Malheureusement, aucun produit de couplage n'a alors été obtenu. Par contre, au cours de l'optimisation, il s'est avéré que la purification sur silice n'était pas nécessaire pour l'obtention de bons rendements puisque l'utilisation du brut réactionnel après un simple lavage avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl a conduit à des rendements similaires. Cela dit, il a été observé que le cyclopropylborinate ainsi « purifié » n'est pas extrêmement stable puisque son utilisation après un jour à la température de la pièce a conduit à une légère baisse des rendements isolés. Finalement, l'utilisation d'un seul équivalent du partenaire de couplage a permis l'obtention du produit de couplage dans des rendements similaires. La migration de la chaîne butyle lors de la transmétallation ne semble donc pas

entrer en compétition avec la migration désirée du dérivé cyclopropanique. La migration plus lente d'alkylboranes primaires versus les alkylboranes secondaires a également été observée récemment par le groupe de Crudden.¹²⁶

Tableau 18. Optimisation du couplage croisé de Suzuki



Entrée	Catalyseur (mol%)	Base (équiv.)	PhI (équiv.)	Purification	Rdt
1	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	K ₂ CO ₃ (3)	2	filtration	< 10%
2	Pd(dppf)Cl ₂ (10)	CsOH (3)	2	filtration	48%
3	Pd(dppf)Cl ₂ (10)	MeONa (3)	2	filtration	27%
4	Pd(dppf)Cl ₂ (10)	KOH (3)	2	filtration	48%
5	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	KOH (3)	2	filtration	62%
6	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	KOH (3)	2	brut	<10%
6	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	KOH (3)	2	NH ₄ Cl	61%
7	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	KOH (6)	2	NH ₄ Cl	69%
8 ^a	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	KOH (6)	2	NH ₄ Cl	52%
9 ^a	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	KOH (6)	1	NH ₄ Cl	51%
10 ^a	Pd(PPh ₃) ₄ (2)	KOH (6)	2	NH ₄ Cl	50%
11 ^a	Pd(PPh ₃) ₄ (1)	KOH (6)	2	NH ₄ Cl	48%

^a Réaction de couplage réalisée une journée après l'obtention du cyclopropylborinate.

Tout comme dans le cas du couplage croisé de Negishi, aucune trace d'épimérisation n'a été observée. De plus, les excès énantiomères de **63a** et de son précurseur le cyclopropylborinate **54a** se sont avérés identiques. Avec des conditions pour

la fonctionnalisation des cyclopropylborinates, il est maintenant possible d'étudier la réaction de zinciocyclopropanation.

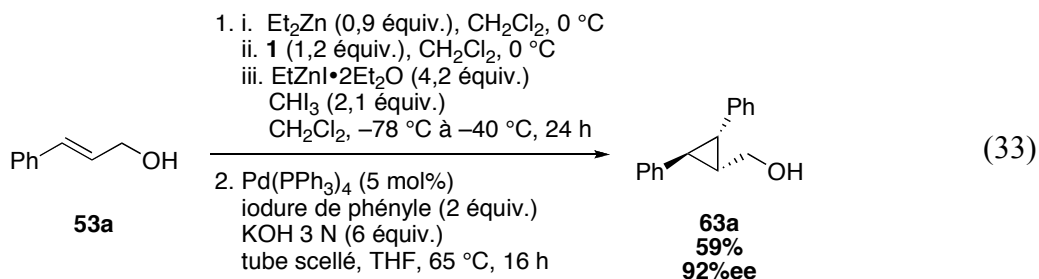
4.2.2.3 Optimisation sur petite échelle (0,5 mmol)

4.2.2.3.1 Restriction sur la reproductibilité

Au cours de l'optimisation, il s'est avéré que les énantiosélectivités n'étaient pas toujours parfaitement reproductibles. Afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles, il est nécessaire d'utiliser une stoechiométrie exacte. En effet, d'une part, le dioxaborolane **1** n'étant pas stable en présence de Et_2Zn ou de IZnEt , un excès de ces bases n'est pas souhaitable. D'autre part, étant donné qu'une déprotonation incomplète conduit à la formation du réactif de Simmons-Smith puis au cyclopropane disubstitué, un défaut de base par rapport à l'alcool n'est pas souhaitable (Schéma 49). Ainsi une faible erreur sur les quantités introduites résulte inévitablement en une baisse de l'énantiosélectivité ou du rendement. Une faible variation de l'énantiosélectivité des réactions est donc fréquemment observée.

4.2.2.3.2 Optimisation des différents réactifs et des conditions réactionnelles

L'optimisation des conditions réactionnelles a montré que le carbénoïde ainsi que le solvant et la température utilisés lors de la réaction-test étaient les meilleures. Quelques changements ont tout de même été effectués. En effet, il s'est avéré que la préformation du carbénoïde ainsi que la cannulation de l'alcoolate à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ au lieu de $-40\text{ }^\circ\text{C}$ a permis d'accroître la conversion tout en permettant une addition plus rapide de l'iodoforme. Enfin, l'utilisation de 0,9 équiv. de Et_2Zn au lieu de 1 équiv. de $\text{EtZnI} \cdot 2\text{Et}_2\text{O}$ pour former l'alcoolate a permis de limiter le nombre de réactifs¹²⁷ et de rendre ainsi les résultats plus reproductibles.



4.2.2.4 Étendue de la réaction

Afin d'étudier la généralité de la réaction présentée, différents alcools allyliques ont été soumis aux conditions réactionnelles de zinciocyclopropanations énantiosélectives et engagés, après traitement, dans une réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura afin d'obtenir les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués correspondants (Tableau 19).

Les dérivés de l'alcool cinnamylque portant des groupements électroattracteurs (Entrées 2 et 3) ou électrodonneurs (Entrées 4 et 5) ont conduit à d'excellentes énantiosélectivités avec des rendements satisfaisants sur deux étapes. Cependant, la présence d'un groupement méthoxy en position *ortho* sur le cycle aromatique a conduit à une énantiosélectivité légèrement inférieure (Entrée 6). Cette diminution est sans doute attribuable à une coordination de l'oxygène basique du groupement méthoxy avec le carbénoïde. La substitution des alcools allyliques par des groupements alkyles primaires (Entrées 7 et 8) ou secondaires (Entrée 9) a conduit à des rendements légèrement supérieurs et toujours à d'excellentes énantiosélectivités. La présence de groupements fonctionnels tels qu'un chlorure (Entrée 10) ou un alcool silylé (Entrée 11) est également bien tolérée dans la réaction. Par contre, comme observé par Jean-François Fournier à l'époque, la présence d'un groupement basique coordinant tel qu'un OBn *cis* par rapport au groupement directeur conduit à de plus faibles énantiosélectivités (Entrée 14).

La présence de petits groupements *cis* au groupement directeur est tolérée (Entrée 12), mais les dérivés ne comportant que des groupements non coordinants *cis* ont conduit à de faibles rendements (Entrée 13). Cette diminution de rendement peut être expliquée par une moins bonne diastéréosélectivité de la zinciocyclopropanation. Cette limitation sera plus amplement développée dans la section 4.2.2.6. Enfin, comme la réaction contrôlée par le dioxaborolane **1** suppose une minimisation au préalable de la tension allylique $A^{1,3}$, l'introduction de tension allylique $A^{1,2}$ par la présence de substituant en α de l'alcool est néfaste pour les énantiosélectivités (Entrées 15 et 16). Cette problématique avait déjà été observée lors d'études précédentes de la réactivité du dioxaborolane **1**.¹¹⁵

Le composé **63c** étant cristallin, il a été possible d'obtenir des monocristaux. Leur étude cristallographique a permis d'obtenir la stéréochimie relative et absolue de **63c**. Cette étude a confirmé la configuration *cis* entre le phényle nouvellement introduit et le groupement directeur (OH). L'existence de liaisons hydrogène intermoléculaires entre les fonctions alcool de trois molécules différentes permet la formation de trimères.

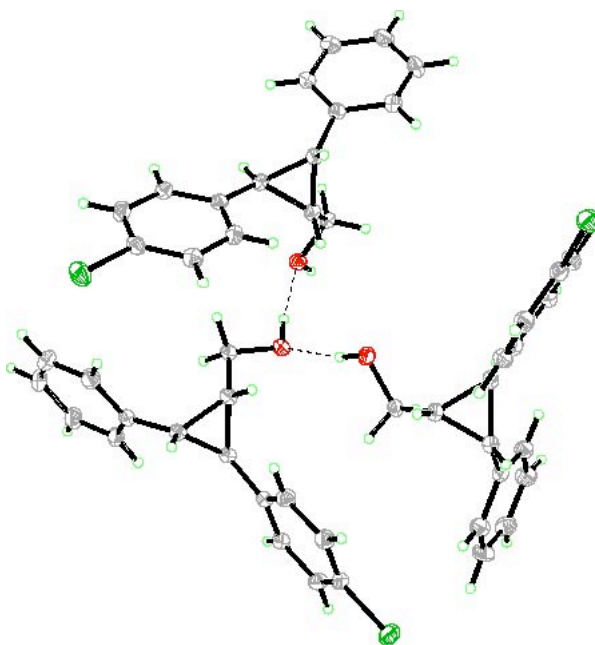


Figure 10. Structure cristallographique de **63c**

4.2.2.5 Optimisation sur une échelle de 5 mmol

L'extension de la méthodologie sur une échelle synthétiquement utile (5 mmol) a conduit à des résultats légèrement décevants. En effet, si les rendements observés se sont avérés meilleurs, une chute des énantiosélectivités a été observée. Une courte optimisation des conditions réactionnelles sur une échelle de 5 mmol a montré que d'excellentes énantiosélectivités pouvaient toujours être obtenues à conditions de diminuer la quantité de Et_2Zn nécessaire pour la formation de l'alcoolate de zinc et la quantité de carbénoïde nécessaire pour la zinciocyclopropanation. De plus, cette étude sur plus grande échelle a également permis de montrer que l'étape de couplage croisé de Suzuki peut également se faire dans un ballon à reflux au lieu d'un tube scellé, et ce, sans pertes significatives de rendement.

Tableau 20. Optimisation sur une échelle de 5 mmol

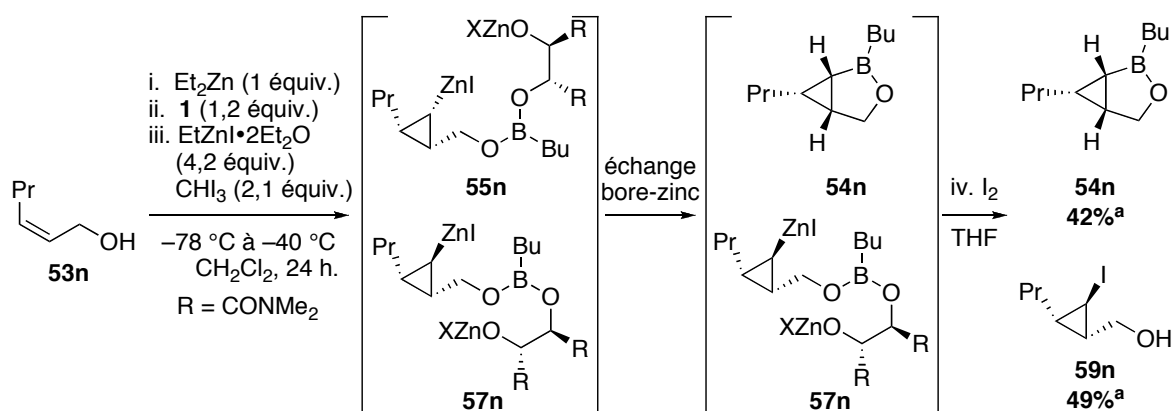
1. i. base, CH_2Cl_2 , 0 °C
 ii. dioxaborolane **1** (1,2 équiv.)
 CH_2Cl_2 , 0 °C, 10 min
 iii. $(\text{IZn})_2\text{CHI}$
 CH_2Cl_2 , -20 °C, 24 h
 2. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%)
 KOH 2N (6 équiv.)
 PhI (2 équiv.)
 THF, reflux

Entrée	Base (équiv.)	Carbénoïde (équiv.)	Rdt	ee
1	Et_2Zn (1)	2,1	85%	80%
2	IZnEt (1)	2,1	58%	87%
3	IZnEt (1)	1,6	57%	90%
4	Et_2Zn (0,9)	2,1	nd	85%
5	Et_2Zn (0,7)	2,1	53%	90%
6	Et_2Zn (0,7)	1,6	62%	96%

4.2.2.6 Étude des composés *cis*

Lors de l'étude de la réaction, il a été observé que le *cis*-hexénol conduisait au produit désiré avec un faible rendement (Tableau 19, Entrée 11). La présence de groupements *cis* au groupement directeur ayant conduit à une faible diastéréosélectivité lors de la réaction de zinciocyclopropanation diastéréosélective (Tableau 7, Entrée 8), il a été postulé que cette faible diastéréosélectivité pouvait se traduire par un faible rendement lors de la formation du cyclopropylborinate. En effet, étant donné que le zinciocyclopropane *trans* ne permet pas pour des raisons stériques l'échange bore-zinc, ce dernier sera simplement parachevé durant le traitement de la réaction conduisant à une chute du rendement. La présence d'une plus grande quantité des dérivés cyclopropaniques 1,2-substitués correspondant a d'ailleurs été observée pour les entrées 10 et 11. Afin de démontrer cette hypothèse, la réaction a été parachevée avec de l'iode à l'issue de la zinciocyclopropanation (Schéma 52). La quantification des produit en présence a été effectuée par analyse RMN ^1H après introduction d'un standard interne.

Schéma 52. Cas particulier du *cis*-hexénol



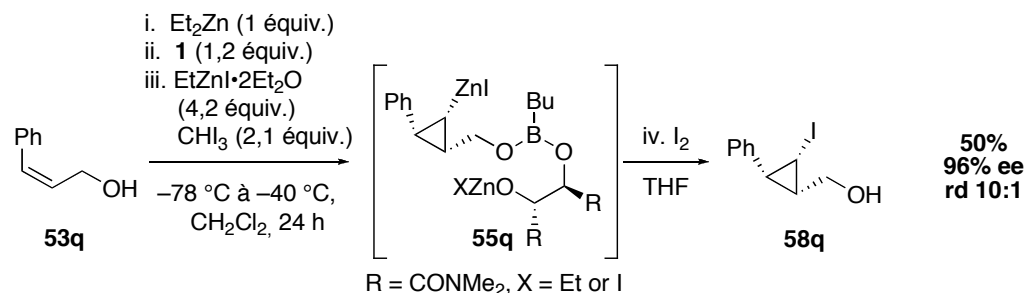
^a Rendement déterminé par RMN ^1H à l'aide d'un standard interne

Cette étude a montré la formation de l'iodocyclopropane **59n** correspondant à la réaction entre le zinciocyclopropane *trans* et l'iode à hauteur de 49%. Une valeur plus

qualitative de 42% a été obtenue pour le produit issu de l'échange bore-zinc.¹²⁸ La balance de masse est constituée de l'iodocyclopropane *cis*. La présence de ce dernier s'explique par un échange bore-zinc incomplet, dû, en partie, à l'encombrement stérique créée par la présence du groupement *cis*. La baisse de rendement est donc, en grande partie, due à la mauvaise diastéréosélectivité de la réaction.

L'alcool cinamylique *cis* a également été soumis aux conditions réactionnelles. Cette fois-ci, seules des traces du produit de couplage ont été observées. Après un parachèvement à l'iode, il s'est avéré que, dans ce cas-là, la faible formation du produit désiré n'était pas due à une mauvaise diastéréosélectivité de l'étape de zinciocyclopropanation. En effet, l'étude des produits de la réaction a montré la formation majoritaire de l'iodocyclopropane **58q** avec une bonne diastéréosélectivité (10:1). Ceci montre que la diastéréosélectivité de la réaction est bonne, mais que l'échange bore-zinc n'a, dans ce cas, pas eu lieu. L'échange bore-zinc étant sous contrôle thermodynamique,¹²⁹ on peut penser que le zinciocyclopropane est, dans ce cas, plus stable que le borinate. En effet, la présence d'une interaction stabilisante entre le système π du groupement phényle et l'atome de Zn ou l'atome d'iode qui lui est lié peut être envisagée. Le bouleversement de la diastéréosélectivité lors d'une réaction de cyclopropanation de Simmons-Smith par la présence de groupements aromatiques a déjà été mentionné dans la littérature.^{56b)} En outre, des interactions entre les systèmes π et les halogènes,¹³⁰ ainsi qu'entre les systèmes π et les atomes de zinc, acides de Lewis,¹³¹ ont déjà été documentés.

Schéma 53. Cas particulier de l'alcool cinnamylique *cis*



4.2.3 Conclusion

Grâce à l'utilisation du dioxaborolane **1**, il a été possible d'effectuer une réaction de zinciocyclopropanation énantiosélective. L'état de transition proposé pour cette réaction est présenté dans la Figure 11.

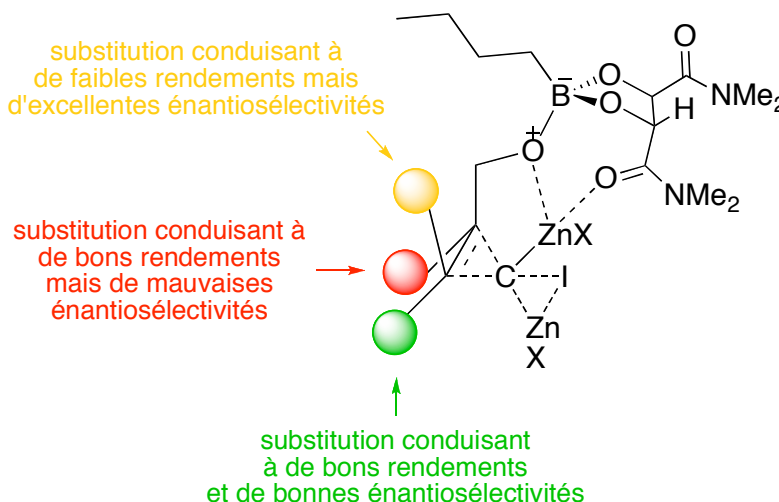


Figure 11. État de transition proposé pour la zinciocyclopropanation énantiosélective

L'énantiosélectivité de la réaction est induite par la présence du ligand **1** qui dirige le carbénoïde de zinc préférentiellement vers l'une des faces de l'alcène. La densité électronique, donnée au carbénoïde lors de la coordination d'un des atomes de zinc par les différents groupements basiques du ligand et de l'alcoolate, induit la livraison du carbénoïde par l'atome de zinc non-coordiné. Ceci résulte en une bonne diastéréosélectivité de la réaction. Cette dernière est amplifiée par une réaction intramoléculaire subséquente. En effet, la présence d'un site électrophile sur le ligand ainsi qu'un site nucléophile sur le zinciocyclopropane conduit, *in situ*, à un échange bore-zinc intramoléculaire formant un cyclopropylborinate. Le zinciocyclopropane *trans* ne pouvant réaliser cet échange bore-zinc pour des raisons stériques, son éventuelle présence conduit à la formation du cyclopropane disubstitué correspondant après un parachèvement aqueux de la réaction.

La Figure 11 schématise également les motifs de substitutions tolérées lors de cette réaction. Les substituants *trans* (vert) sont bien tolérés dans la réaction et ils conduisent aux cyclopropylborinates dans de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités. La présence de groupements *cis* sur l'alcène (jaune) conduisent à d'excellentes énantiosélectivités. Cependant, ce type de substitution conduit à des rendements plus faibles, à cause d'une moins bonne diastéréosélectivité de la réaction. Enfin, la présence de substituants induisant une tension allylique A^{1,2} conduisent aux cyclopropylborinates dans de bons rendements, mais les énantiosélectivités observées sont nettement plus faibles.

Lors de cette étude, il a été également montré que les cyclopropylborinates obtenus pouvaient être engagé, après traitement, dans une réaction de couplage croisé de Suzuki avec l'iodure de phényle. Afin d'obtenir une grande diversité de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués, il a été jugé intéressant d'étudier les autres fonctionnalisations possibles des cyclopropylborinates.

Chapitre 5 Fonctionnalisation des dérivés cyclopropylborinates

Contrairement aux dérivés d'acides et d'esters boroniques ainsi qu'aux composés trialkylboranes, la présence de leurs homologues dialkylborinates dans la littérature n'est pas très répandue. Afin d'obtenir une grande variété de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués énantioenrichis, la fonctionnalisation des dérivés cyclopropylborinates obtenus a été étudiée plus attentivement. Les composés dialkylborinates étant structurellement proches des trialkylboranes ainsi que des esters boroniques, des tentatives de transposition des différentes réactions utilisant ces espèces sur les dérivés cyclopropylborinates obtenus après la réaction de zinciocyclopropanation énantiosélective ont été effectuées.

5.1 Réaction de couplage croisé de Suzuki

Il a déjà été montré que la réaction de couplage croisé de Suzuki, avec de l'iodure de phényle, fonctionnait bien avec les dérivés cyclopropylborinates. Au cours de cette section, la réaction de couplage de Suzuki et son potentiel synthétique seront étudiés dans de plus amples détails.

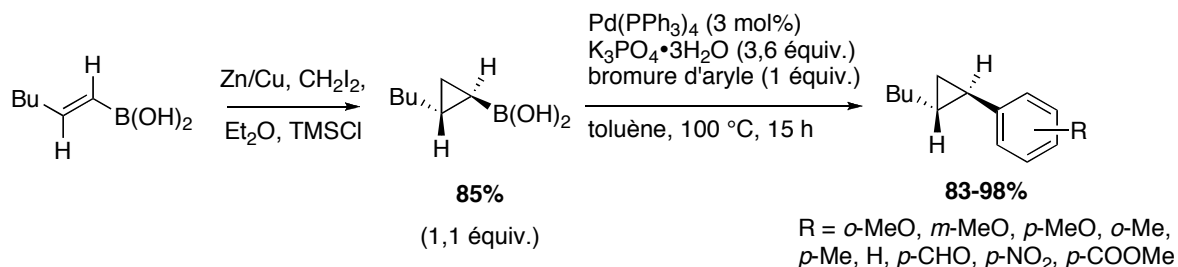
Les réactions de couplage croisé de Suzuki impliquant la migration d'un groupement cyclopropyle sont déjà connues dans la littérature. Elles utilisent aussi bien des acides et esters boroniques que des trialkylboranes.

5.1.1 Précédents de la littérature

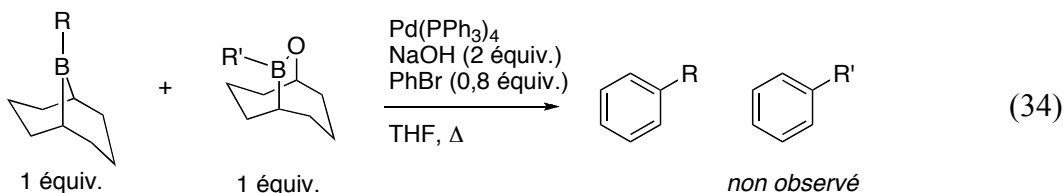
En particulier, Deng a étudié la réaction de Suzuki à partir des dérivés acides cyclopropylboroniques obtenus par la cyclopropanation des acides vinylboroniques correspondants.¹³² Ce fut le premier à montrer que le traitement des dérivés acides cyclopropylboroniques avec un catalyseur de Pd⁰ en présence d'une base et de bromures d'aryles peut conduire à l'arylcyclopropane correspondant dans de bons rendements

(Schéma 54). En outre, il a montré que la stéréochimie du dérivé d'acide cyclopropylboronique est totalement conservée au sein de l'arylcyclopropane obtenu.

Schéma 54. Premiers exemples de couplages de Suzuki impliquant des dérivés d'acides cyclopropylboroniques.



L'utilisation d'autres partenaires électrophiles de couplage comme des triflates d'aryles,¹³³ des bromures de vinyles¹³⁴ et même des chlorures d'acyles¹³⁵ a également été réalisé par Deng. La réaction de Suzuki permet donc d'accéder à de nombreux dérivés cyclopropaniques différents. Les trialkylboranes ainsi que les alkylborinates peuvent également être utilisés dans une réaction de couplage de Suzuki. En particulier, Soderquist a publié une étude approfondie sur les réactions de couplage impliquant ces deux types de substrats.¹³⁶ Soderquist a notamment effectué une comparaison entre la vitesse de couplage des trialkylboranes et celle des dialkylborinates en présence de Pd(PPh₃)₄, NaOH et PhBr dans le THF à reflux (éq. 34). Les trialkylboranes se sont avérés être beaucoup plus réactifs que les dialkylborinates correspondant puisque seuls les premiers ont conduit aux produits de couplage désirés.



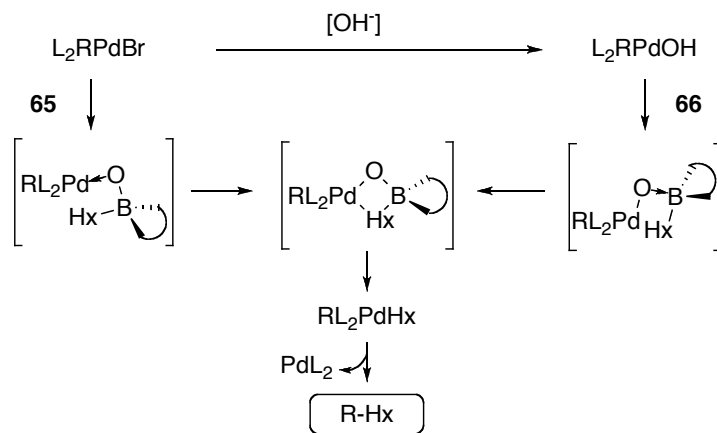
Afin d'expliquer cette différence de réactivité, Soderquist s'est particulièrement intéressé au rôle crucial joué par l'addition de bases lors du couplage croisé de Suzuki impliquant les dialkylborinates (Schéma 55).

Schéma 55. Comportement des trialkylboranes et dialkylborinates en présence de OH^-

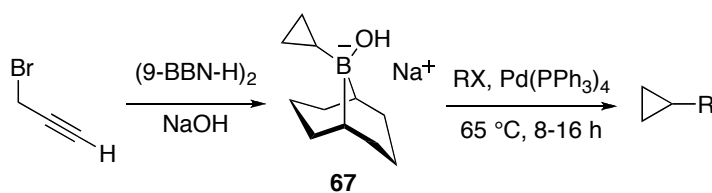


En particulier, lors de l'étude RMN ^{11}B de la réaction, il a montré qu'en présence de base, le trialkylborane **64** forme rapidement l'hydroxyborate **65** (Schéma 55). Une fois formé, ce dernier peut effectuer l'étape de substitution avec L_2RPdBr via, selon Soderquist, un état de transition à 4 centres (Schéma 56). Le produit de couplage est obtenu après une étape d'élimination réductrice qui régénère le catalyseur de Pd^0 . Dans le cas du traitement du borinate **66** par une base, l'espèce tétravalente **67** n'a pas été observée (Schéma 56).

Bien que **65** et **66** possèdent tous deux un lien B–O susceptible de réagir lors du couplage, l'ester **66** ne peut effectuer la réaction de substitution avec L_2RPdBr . Afin d'observer la réaction de couplage, il est nécessaire de former, à partir de L_2RPdBr et d'hydroxyde, le complexe L_2RPdOH . En présence de deux équivalents de base, cette transformation s'effectue en l'espace de quelques heures dans le THF à reflux. L'utilisation d'un excès de base accélère cette réaction qui est bien souvent l'étape limitante du couplage. Une fois le L_2RPdOH formé, la substitution peut s'effectuer en passant par le même intermédiaire à 4 centres présenté précédemment (Schéma 56). Ainsi, dans les cas des borinates semblables à **66** ou de nos dérivés de cyclopropylborinates, la présence de base influe directement sur la vitesse de la réaction de couplage.

Schéma 56. Comportement de **65** et **66** lors du couplage de Suzuki selon Soderquist

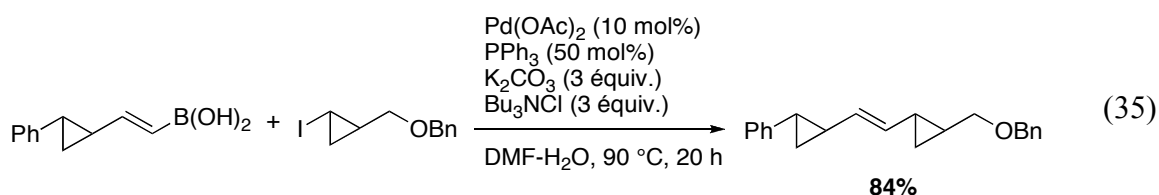
Cette étude a été, par la suite, mise en pratique pour la formation d'aryl- et de vinylcyclopropanes.¹³⁷ En traitant le bromure de propargyle avec le dimer du 9-BBN-H et de l'hydroxyde de sodium, Soderquist a observé la formation de l'hydroxyborate substitué par un cyclopropyle **67** (Tableau 21). Ce complexe peut être directement engagé dans une réaction de couplage croisé pour donner l'aryl- ou le vinylcyclopropane désiré. Les rendements globaux observés pour cette transformation varient entre bons et excellents.

Tableau 21. Couplage croisé de Suzuki utilisant un dérivé cyclopropylborane

Entrée	R	Rdt (%)	Entrée	R	Rdt (%)
1	Ph	61	5	PhC=CH	84
2	<i>m</i> -Me-Ph	63	6	β-naphthyle	85
3	<i>o</i> -OMe-Ph	92	7	<i>cis</i> -CH=CHBu	68
4	<i>o</i> -CHO-Ph	79	8	<i>trans</i> -CH=CHBu	60

En marge de ces travaux, de nombreuses autres études ont utilisé l'acide cyclopropylboronique commercialement disponible, dans le cadre d'un couplage de Suzuki.¹³⁸

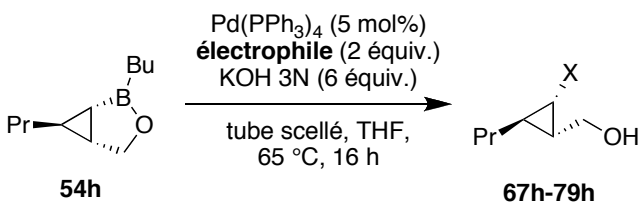
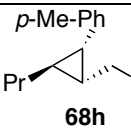
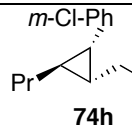
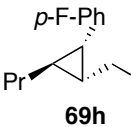
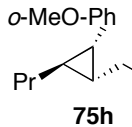
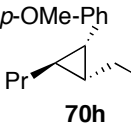
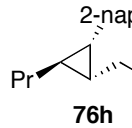
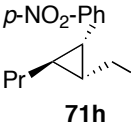
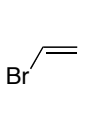
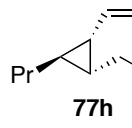
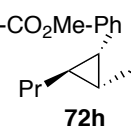
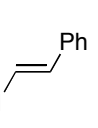
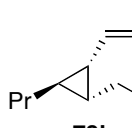
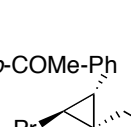
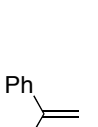
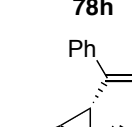
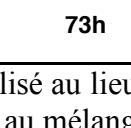
L'utilisation de dérivés cyclopropaniques, en tant que partenaires électrophiles dans la réaction de couplage croisé de Suzuki, a également été effectuée. En particulier, au sein du groupe Charette, André Giroux a engagé des dérivés iodocyclopropaniques des réactions de couplage de Suzuki (éq. 35).¹³⁹ Les conditions optimales utilisent du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en présence de PPh_3 , du K_2CO_3 ainsi qu'un excès d'additif (Bu_3NCl). Le solvant utilisé est un mélange d'eau et de DMF.



5.1.2 Les différents partenaires de couplages

Afin d'exploiter tout le potentiel offert par la réaction de Suzuki, divers partenaires de couplages ont été utilisés conjointement au dérivé cyclopropylborinate issu de la réaction de zinciocyclopropanation **54h** (Tableau 22). Les iodures et les bromures d'aryles se sont tous deux avérés être d'excellents partenaires pour ces réactions de couplages. La présence de groupements électroattracteurs ou électrodonneurs n'influence pas vraiment les rendements observés. Par contre, l'encombrement stérique créé par la présence de substituants en position *ortho* diminue quelque peu les rendements (Entrée 9). La présence de groupements esters sur les halogénures d'aryles n'est évidemment pas tolérée dans les conditions réactionnelles. Le produit majoritaire obtenu est l'acide carboxylique correspondant issu de la saponification de l'ester. L'utilisation d'une solution aqueuse saturée de K_2CO_3 au lieu de NaOH 2N a permis la formation du produit **72h**, mais dans de faibles rendements (Entrée 5).

Tableau 22. Partenaires électrophiles pour le couplage croisé de Suzuki

					
Électrophile	Produit	Rdt (%)	Électrophile	Produit	Rdt (%)
1 <i>p</i> -Me-Ph-I	 68h	54	8 <i>m</i> -Cl-Ph-Br	 74h	69
2 <i>p</i> -F-Ph-I	 69h	62	9 <i>o</i> -MeO-Ph-Br	 75h	43
3 <i>p</i> -OMe-Ph-I	 70h	75	10 2-naphth-Br	 76h	61
4 <i>p</i> -NO ₂ -Ph-Br	 71h	61	11 	 77h	63
5 <i>p</i> -CO ₂ Me-Ph-I	 72h	34 ^a	12 	 78h	71
6 <i>p</i> -CO ₂ Me-Ph-I	 72h	60 ^b	13 	 79h	43
7 <i>p</i> -COMe-Ph-Br	 73h	59			

^a K₂CO₃ sat. est utilisé au lieu de KOH 2N ^b Après la régénération de l'ester de méthyle par addition de CH₂N₂ au mélange réactionnel brut.

Une stratégie plus efficace pour l'obtention de **72h** est d'utiliser les conditions réactionnelles usuelles suivies par une étape d'estérification du produit de la réaction, par

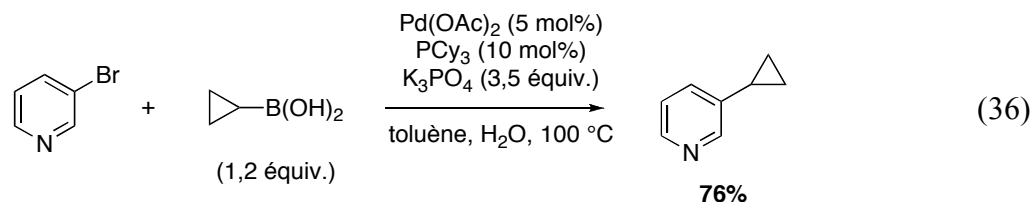
l'addition d'un excès de CH_2N_2 au mélange réactionnel brut. Cette stratégie a permis d'isoler **72h** dans un rendement de 60% (Entrée 6).

Le bromure de vinyle et l' α -bromostyrène ainsi que l'iodure de styryle¹⁴⁰ ont été utilisés lors de ce couplage. Nous avons été ravi de constater que les iodures et bromures vinyliques sont également très réactifs dans ces conditions réactionnelles, permettant ainsi un accès rapide aux vinylcyclopropanes 1,2,3-trisubstitués. Ces substrats sont d'autant plus intéressants que les dérivés cyclopropaniques vinyliques sont présents dans de nombreux produits naturels^{2,3,141} et sont également souvent utilisés comme intermédiaires synthétiques.¹⁴²

5.1.2.1 Réaction de couplage impliquant des halogénures d'hétéroaryles

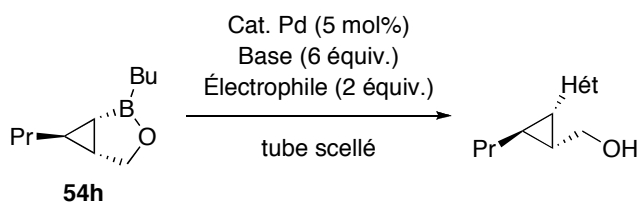
Une autre classe de partenaires de couplage électrophiles qui serait intéressant d'utiliser avec les cyclopropylborinates sont les hétéroaryles. Ces composés sont particulièrement intéressants, car la réaction de cyclopropanation d'alcools allyliques substitués par des hétéroaryles donne bien souvent lieu à de maigres résultats à cause de coordinations entre les hétéroatomes et le carbénoïde de zinc.¹⁴³ Cependant, lorsque les conditions de couplage précédemment développées ont été reproduites avec des halogénures d'hétéroaryles aucun produit de couplage n'a été obtenu (Tableau 23, Entrées 1 et 4).

Plusieurs conditions réactionnelles existent dans la littérature permettant d'effectuer des réactions de couplages de Suzuki impliquant des hétéroaromatiques.^{138a,144} En particulier, Chen a publié une étude couplant l'acide cyclopropylboronique avec divers halogénures d'hétéroaromatiques (éq. 36).^{138a} Les rendements obtenus varient de modérés à très bons.



Quelques-unes de ces différentes conditions réactionnelles publiées ont été essayées afin d'obtenir ce type de composés (Tableau 23). Malheureusement, aucune d'entre elles n'a permis la synthèse des produits désirés. Étant données les nombreuses conditions réactionnelles existantes dans la littérature pour les couplages croisés de Suzuki, un criblage plus exhaustif des différentes conditions réactionnelles mènerait très probablement aux produits désirés. Cependant, nous avons préféré investir dans d'autres réactions permettant une plus grande diversification des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués accessibles grâce aux cyclopropylborinates.

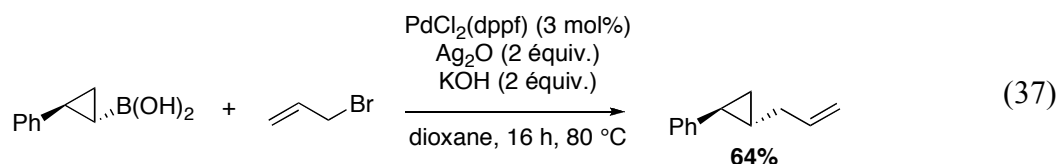
Tableau 23. Efforts vers une réaction de couplage de Suzuki impliquant des hétéroaryles



Entrée	Hét-X	Cat. Pd	Base (aq.)	Solvant	T (°C)	Rdt (%)
1	2-iodothiophène	Pd(PPh ₃) ₄	KOH (3N)	THF	65	<10
2	2-iodothiophène	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃ sat.	THF	65	<10
3	2-bromothiophène	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃ sat.	THF	65	<10
4	3-iodopyridine	Pd(PPh ₃) ₄	KOH (3N)	THF	65	<10
5	3-iodopyridine	Pd ₂ dba ₃ /PCy ₃	KOH (3N)	THF	65	<10
6	2-bromopyridine	Pd ₂ dba ₃ /PCy ₃	KOH (3N)	THF	65	<10
7	2-iodopyridine	Pd(OAc) ₂ /PCy ₃	K ₃ PO ₄	dioxane/H ₂ O	100	<10

5.1.2.2 Réaction d'allylation

Parmi les autres partenaires de couplage, Chen a montré qu'il était possible de former des dérivés cyclopropaniques allylés à partir d'acides cyclopropylboriniques et de bromures d'allyles.¹⁴⁵ La clé pour ce type de transformation semble être l'ajout de Ag₂O en tant qu'additif dans le mélange réactionnel (éq. 37).



Malheureusement, l'utilisation de ces conditions en présence du dérivé cyclopropylborinate issu de la réaction de zinciocyclopropanation énantiosélective n'a pas conduit au produit allylé escompté.

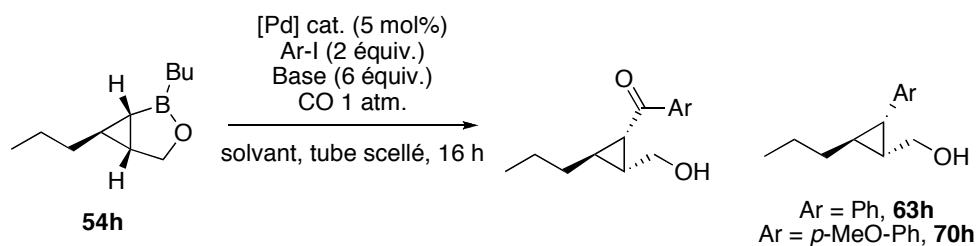
5.1.2.3 Réaction de couplage carbonylatif

Une autre variante de la réaction de Suzuki a soulevé notre intérêt. Afin d'obtenir des dérivés cyclopropylcétones, un couplage de Suzuki carbonylatif a également été envisagé. Pour cela, l'utilisation d'une atmosphère de CO gazeux est requise. Le Tableau 24 recense les conditions réactionnelles qui ont été utilisées lors de ces tentatives de couplage. Malheureusement, le produit carbonylé n'a pas été obtenu.

Lors de l'introduction d'une atmosphère de CO dans le mélange réactionnel, le catalyseur habituellement jaune prend une coloration brun foncé, indiquant la complexation du gaz sur le métal. Cependant, seul le produit **63h** issu du couplage non carbonylatif a été observé (Tableau 24, entrées 1 et 2). L'insertion du CO n'a donc pas lieu. L'utilisation d'iodures d'aryles riches en électrons permet normalement de faciliter la réaction d'insertion de CO.¹⁴⁶ Cependant, l'utilisation de l'iodure de *p*-méthoxyphényle au lieu de l'iodure de phényle n'a pas permis d'observer d'autres produits de couplage que **70h** (Tableau 24, entrée 3). L'utilisation de Pd₂dba₃ en présence de PCy₃ n'a pas permis non

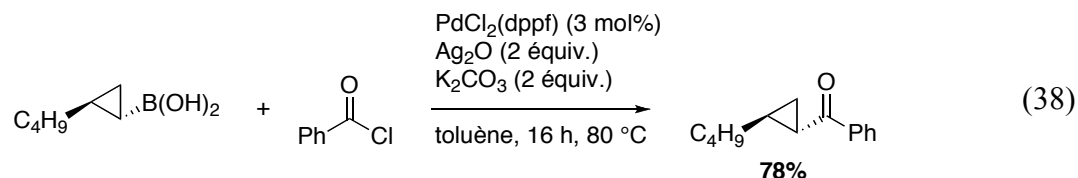
plus la formation du produit carbonylé (Tableau 24, entrée 3). L'application d'une pression de CO plus forte permettrait peut-être le succès de cette réaction.

Tableau 24. Couplage de Suzuki carbonylatif



Entrée	Ar-I	[Pd] cat.	Base	Solvant	Rdt (%)
1	PhI	Pd(PPh ₃) ₄	KOH	THF	<10
2	PhI	Pd(PPh ₃) ₄	KOH	dioxane	<10
3	<i>p</i> -MeO-PhI	Pd(PPh ₃) ₄	KOH	THF	<10
4	<i>p</i> -MeO-PhI	Pd ₂ dba ₃ /PCy ₃	KOH	THF	<10

Afin d'obtenir malgré tout les produits correspondant au couplage de Suzuki carbonylatif, d'autres réactions ont été envisagées. En effet, les dérivés cyclopropylcétones peuvent théoriquement être obtenus par d'autres méthodes. Par exemple, Deng a publié un couplage de type Suzuki utilisant des chlorures d'acyles et conduisant ainsi à des dérivés cyclopropylcétones dans de bons rendements.¹⁴⁷ Tout comme pour le couplage avec le bromure d'allyle, l'utilisation de sel d'argent s'est avérée indispensable au succès de la réaction.

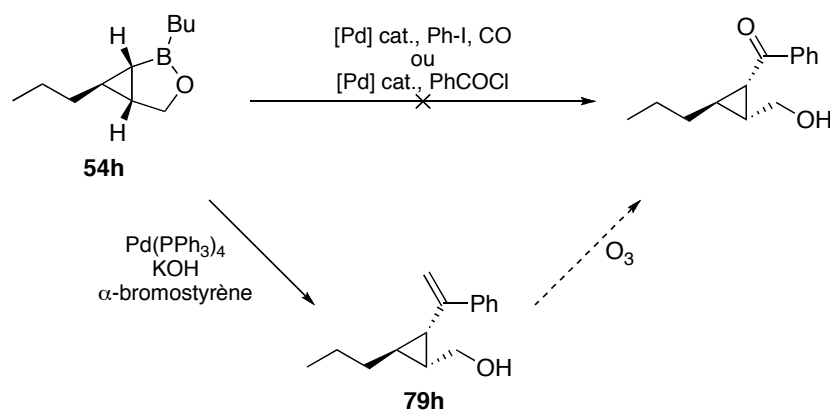


Malheureusement, cette fois encore, ces conditions réactionnelles n'ont pu être appliquées aux dérivés cyclopropylborinates issus de la réaction de zinciocyclopropanation

énantiosélective. Devant l'échec des deux méthodologies décrites par Deng, il est possible que dans son cas, un échange ait lieu entre l'atome de bore et le sel d'argent mais que cet échange ne soit pas faisable à partir d'un borinate. Cette réaction de substitution est notamment proposée par Ritter lors de la réaction de fluoration d'acides boroniques (voir section 5.3.1).¹⁴⁸

Néanmoins, une autre méthode permettrait l'obtention des dérivés cyclopropylcétones. Elle repose sur la dérivation des dérivés vinylcyclopropanes obtenus lors du couplage de Suzuki avec des bromures de vinylyles et des iodures de styryles (Tableau 22). En effet, une réaction d'ozonolyse impliquant ces dérivés cyclopropaniques vinyliques devrait conduire aux dérivés cyclopropylaldéhydes et cyclopropylcétones correspondants (Schéma 57).

Schéma 57. Nouvelle stratégie pour l'obtention des dérivés cyclopropylcétones

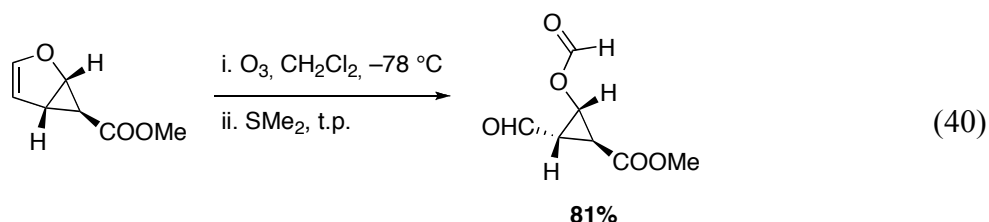
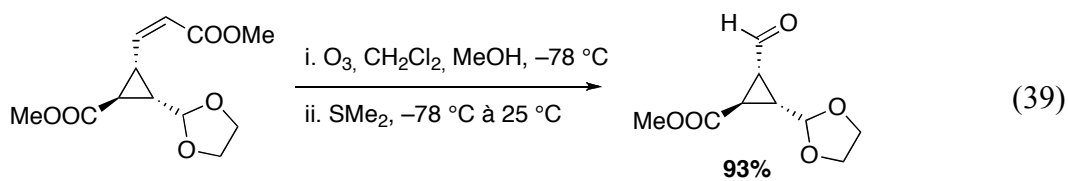


Ainsi nous nous sommes intéressés à la dérivation des vinylcyclopropanes.

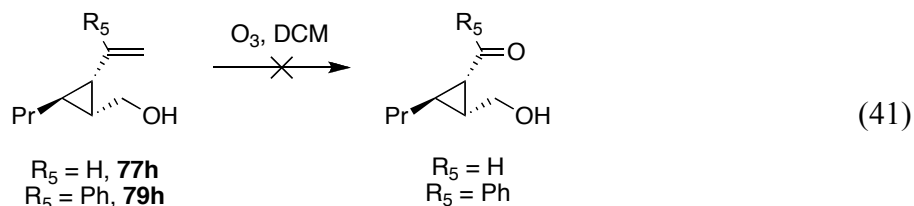
5.1.3 Variation sur les produits obtenus

5.1.3.1 Réaction d'ozonolyse

Plusieurs groupes ont déjà conduit une réaction d'ozonolyse impliquant des cyclopropanes vinyliques pour obtenir la cyclopropylcétone correspondante. Cette transformation a notamment été utilisée par Barluenga lors de la synthèse de différents dérivés cyclopropaniques 1,2,3-trisubstitués (éq. 39).³⁵ Les vinylcyclopropanes riches en électron sont également ozonolysés avec succès comme le montrent les travaux de Reisert (éq. 40).¹⁴⁹ La réaction d'ozonolyse appliquée à un éther d'énol cyclique conduit alors à la formation d'un dérivé cyclopropanol formylé avec un bon rendement.



Nous avons donc décidé de conduire ces réactions d'ozonolyse sur les dérivés cyclopropaniques vinyliques et styréniques précédemment synthétisés, respectivement **77h** et **79h**. Malheureusement, la réaction d'ozonolyse à température ambiante de ces composés a mené en quelques minutes à la formation d'une multitude de produits. La diminution de la température réactionnelle à -78 °C et un suivi attentif de la réaction par chromatographie sur couche mince n'ont pas permis d'améliorer l'issue de la réaction.

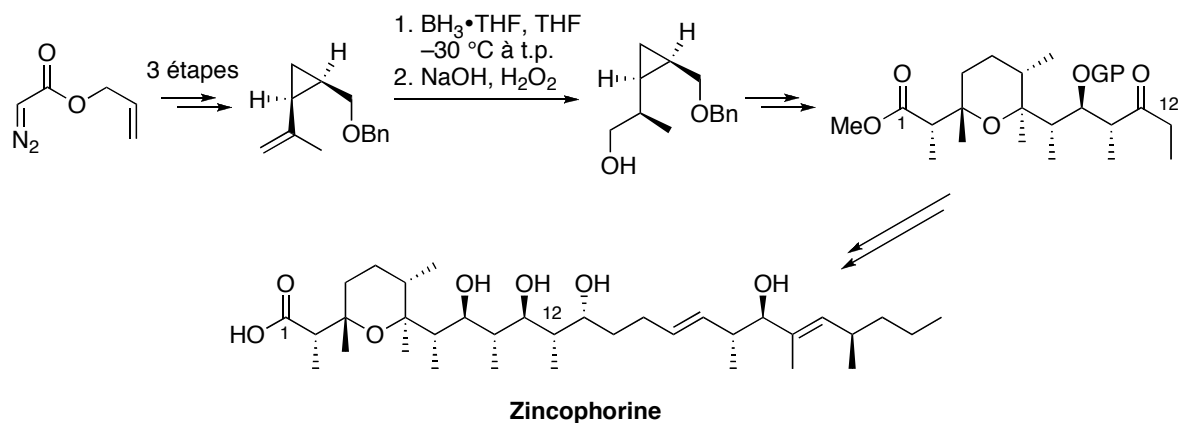


Bien que d'autres conditions réactionnelles pourraient être utilisées pour effectuer le clivage oxydatif,¹⁵⁰ nous avons préféré nous tourner vers d'autres stratégies pour la fonctionnalisation de ces vinylcyclopropanes.

5.1.3.2 Réactions en tandem d'hydroboration et d'oxydation

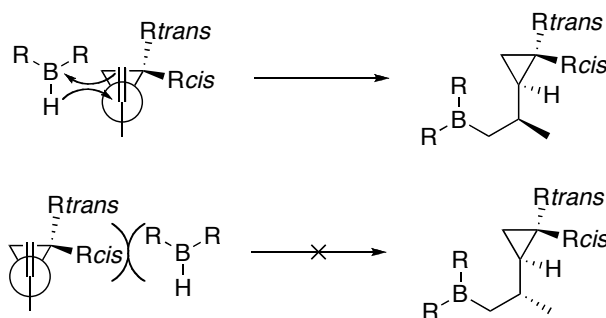
Les doubles liaisons sont des unités versatiles. Un exemple de réaction couramment utilisé à partir de ce type de substrat est la réaction d'hydroboration. La réaction d'hydroboration de dérivés cyclopropaniques vinyliques a déjà été décrite plusieurs fois dans la littérature.^{151,152} Cette transformation permet notamment d'introduire diastéréosélectivement un nouveau centre chiral contigu au dérivé cyclopropanique. Une réaction d'oxydation subséquente du lien C–B récemment formé permet l'obtention de l'alcool correspondant. Cette séquence d'hydroboration et d'oxydation a, en particulier, été utilisée dans les toutes premières étapes de la synthèse du segment C1 à C12 de la zincophorine publiée par Cossy (Schéma 58).¹⁵³ La réaction d'hydroboration d'un dérivé cyclopropanique vinylique disubstitué a permis la formation diastéréosélective d'un nouveau centre stéréogénique et la réaction d'oxydation de l'organoborane résultant a permis l'obtention de l'alcool désiré dans un très bon rendement et avec un excellent ratio diastéréomérique. Finalement, la zincophorine est obtenue en 18 étapes, avec un rendement global de 7%.

Schéma 58. Utilisation de la réaction d'hydroboration de vinylcyclopropane en synthèse totale

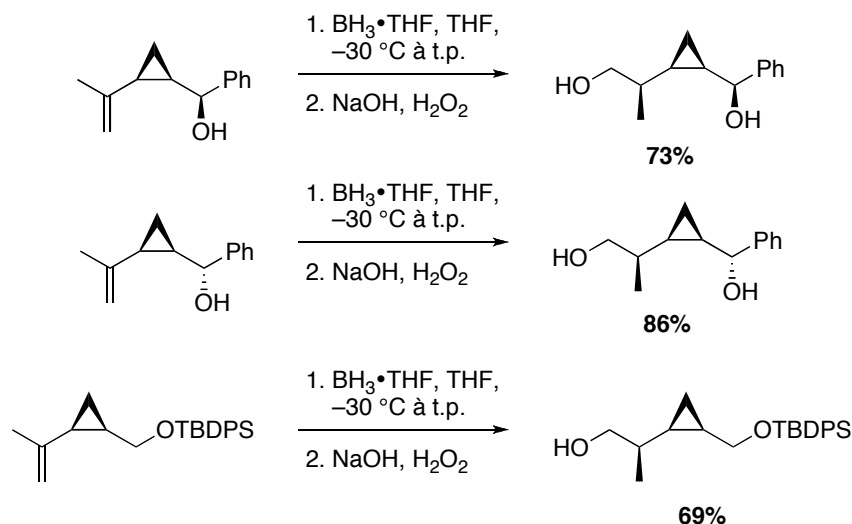


La diastéréosélectivité de la réaction d'hydroboration peut facilement être expliquée par la préférence des vinylcyclopropanes pour la conformation bissecte. Dès lors, l'hydrure de bore approche la double liaison par le côté de moins encombré soit celui qui ne possède pas de groupements *cis* (Schéma 59).¹⁵²

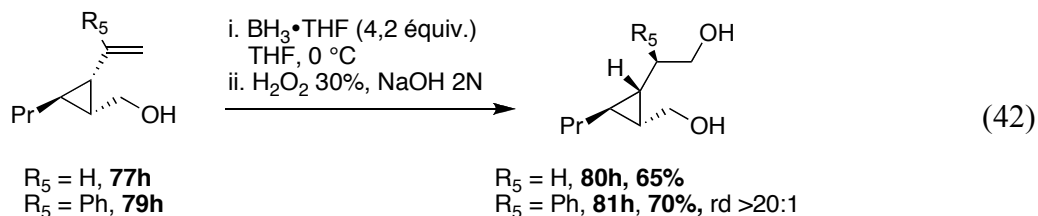
Schéma 59. Explication de la diastéréosélectivité de la réaction d'hydroboration



La présence d'alcools libres ou protégés est tolérée lors de la réaction. Cependant, la réaction d'hydroboration n'est pas dirigée par ce groupement. En effet, le diastéréomère observé lors de la réaction d'hydroboration d'une molécule possédant un alcool libre ou un alcool protégé par un groupement ne permettant pas de coordination est uniquement expliqué par des considérations stériques.

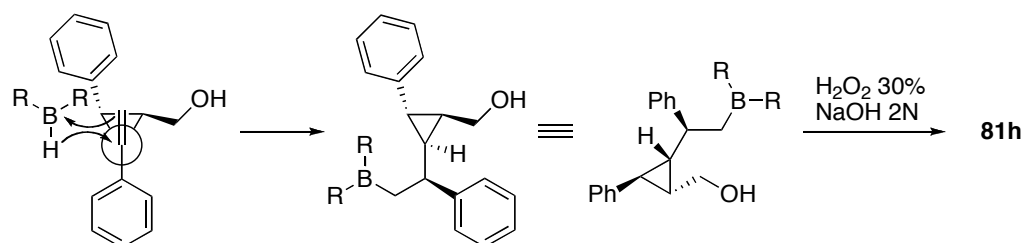
Schéma 60. Effet d'un alcool libre lors de la réaction d'hydroboration

Devant ces résultats prometteurs issus de la littérature, l'hydroboration de **77h** et **79h** a été conduite en utilisant du $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ dans le THF. Une réaction d'oxydation subséquente de l'organoborane ainsi obtenu a été réalisée *in situ* pour obtenir les diols **80h** et **81h** dans de bons rendements (éq. 42). On peut souligner que, lors de l'étape d'hydroboration, l'utilisation de $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ est également possible, mais la sulfone de diméthyle formée lors de l'étape d'oxydation subséquente était difficilement séparable du produit final. Le complexe de THF a donc été privilégié. La réaction d'hydroboration du composé **79h** inclut la formation d'un quatrième centre stéréogénique contigu à l'unité cyclopropanique. La stéréochimie de ce quatrième centre est entièrement contrôlée par le cyclopropane puisqu'un seul diastéréoisomère est obtenu en fin de réaction.



La diastéréosélectivité obtenue est expliquée par les modèles issus de la littérature. En effet, le composé **79h** se trouve à l'état fondamental dans une conformation bisecte. L'attaque de l'hydrure de bore se produit alors par la face la moins encombrée conduisant exclusivement au produit **81h** (Schéma 61).

Schéma 61. Explication de la diastéréosélectivité lors de la formation de **81h**



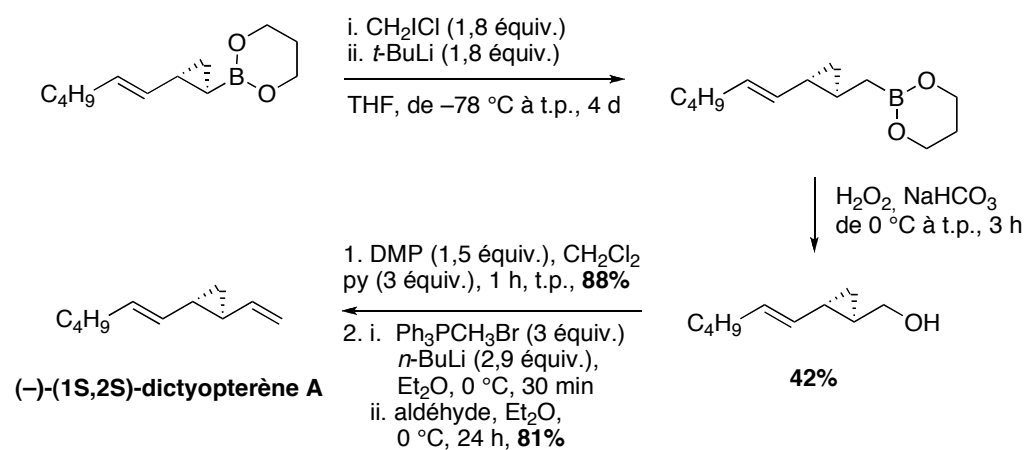
5.2 Réaction d'homologation de Matteson

Parmi les autres fonctionnalisations envisageables des cyclopropylborinates, l'utilisation de la réaction de Matteson s'est imposée. En effet, lors de cette réaction un α -chlorocarbène réalise l'homologation d'un groupement ester boronique pour former l'unité ester α -chloroborinique correspondante.¹⁵⁴ Une fois cette homologation effectuée, il est possible d'ajouter un réactif de Grignard pour obtenir l'ester boronique secondaire correspondant. Le mécanisme de la réaction passe par l'addition du réactif de Grignard sur l'atome de bore pour former un intermédiaire borinate tétravalent. La migration du groupement alkyle sur le carbone portant l'atome de chlore conduit à l'ester boronique secondaire correspondant.

De nos jours, la réaction est souvent utilisée pour réaliser une simple homologation d'un organoborane. Il suffit pour cela de former LiCH₂Cl au lieu de LiCHCl₂. Cette réaction d'homologation a notamment été utilisée lors de la synthèse totale du dictyoptère A par Pietruszka (Schéma 62).¹⁵⁵ Cependant, après 4 jours de réaction à

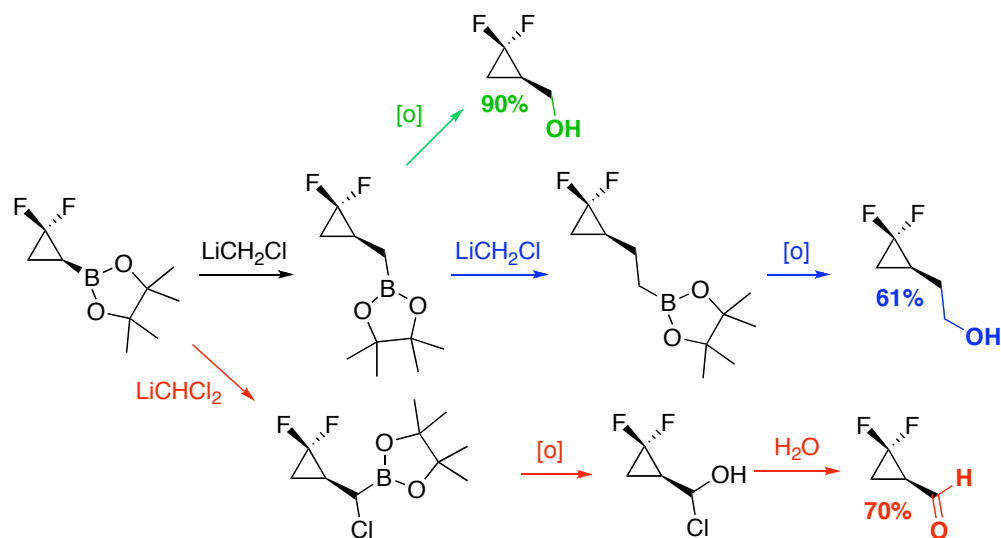
température ambiante et après oxydation de l'organoborane résultant, un rendement de seulement 42% a été obtenu.

Schéma 62. Synthèse du (–)-(1S,2S)-dictyoptère A selon Pietruszka



Une autre illustration de la réaction de Matteson, ainsi que ses variantes, a récemment été publiée par Amii (Schéma 63).¹⁵⁶

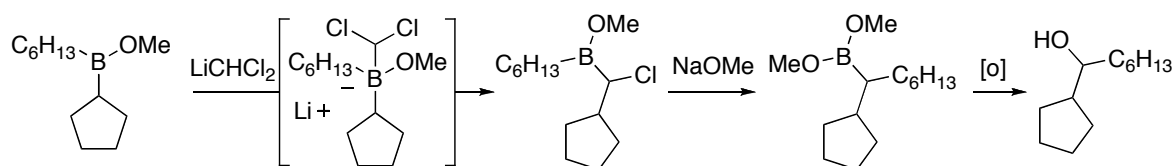
Schéma 63. Potentiel de la réaction de Matteson



La simple homologation de l'ester 1,1-difluoroborinique étudié a conduit, après l'étape d'oxydation, au cyclopropylméthanol correspondant avec un excellent rendement (chemin vert). Amii a également effectué une seconde réaction d'homologation afin d'obtenir le produit bis-homologué (chemin bleu). Enfin, l'utilisation des conditions originales de Matteson suivie d'un traitement aqueux a conduit au cyclopropylaldéhyde correspondant (chemin rouge).

Lorsque la réaction est conduite directement sur un borinate en utilisant LiCHCl_2 en présence de MeONa , on observe la migration des deux groupements alkyles du borinate formant ainsi le boronate secondaire correspondant (Schéma 64).¹⁵⁷ Ce dernier peut alors être fonctionnalisé pour former, par exemple, l'alcool secondaire.

Schéma 64. Réaction de Matteson sur des borinates



Afin d'utiliser ces réactions sur les dérivés cyclopropylborinates issus de la réaction de zinciocyclopropanation énantiosélective, du LiCH_2Cl ainsi que du LiCHCl_2 ont été additionnés au mélange réactionnel brut. Malheureusement, il semble que, malgré le lavage du mélange réactionnel avec une solution saturée de NH_4Cl , des sous-produits issus de l'étape de zinciocyclopropanation réagissent avec le carbénoïde de lithium.

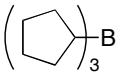

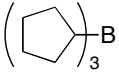

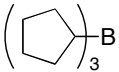
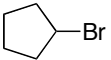
Nous nous sommes ensuite tournés vers un type de fonctionnalisation extrêmement versatile. Il s'agit des réactions d'halogénéation des dérivés cyclopropylborinates.

5.3 Réaction d'halogénéation

5.3.1 Précédents de la littérature

Il existe plusieurs méthodologies dans la littérature qui permettent de transformer un atome de bore en un halogène. En effet, bien que les organoboranes étaient alors connus pour ne pas être très réactifs face aux halogènes, Brown a montré en 1968 que des alkylboranes, obtenus par une réaction d'hydroboration d'un alcène, réagissaient rapidement en présence d'iode et d'hydroxyde de sodium (Tableau 25).¹⁵⁸

Tableau 25. Réaction d'iodation d'alkyles boranes par X_2 en présence de base

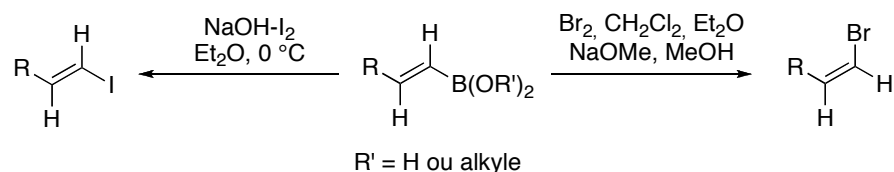
Entrée	Organoborane (10 mmol)	Base (mmol)	X_2 (mmol)	Produit	Rdt
1	$(\text{Bu})_3\text{B}$	NaOH (10)	I_2 (10)	Bu-I	33%
2	$(\text{Bu})_3\text{B}$	NaOH (20)	I_2 (20)	Bu-I	65%
3	$(\text{Bu})_3\text{B}$	NaOH (30)	I_2 (30)	Bu-I	65%
4		NaOH (22)	I_2 (22)		33%
5		NaOMe (30)	I_2 (30)		64%
6	$(\text{Bu})_3\text{B}$	NaOMe (50)	Br_2 (40)	Bu-Br	91%
7		NaOMe (30)	Br_2 (33)		69%

Il a également observé que jusqu'à deux des groupements alkyles présents sur l'organoborane peuvent migrer pour former l'iodure d'alkyle correspondant (Entrée 1 et 2). Le troisième groupement alkyle, quant à lui, ne réagit pas, malgré l'ajout de base et d'iode en excès (Entrée 3). Au cours de la même étude, Brown a également observé que les groupements alkyles secondaires réagissent plus difficilement. En effet, en traitant du tricyclopentylborane en présence de I_2 et NaOH, seul un rendement de 33% d'iodure de cyclopentyle a été obtenu. Ce résultat correspond au rendement attendu si un seul

groupement cyclopentyle réagit (Entrée 4). Cependant quelques années plus tard, un protocole modifié utilisant du méthanoate de sodium au lieu de l'hydroxyde de sodium conduit à une nette amélioration des rendements en particulier pour les boranes dérivés d'alkyles secondaires (Entrée 5).¹⁵⁹

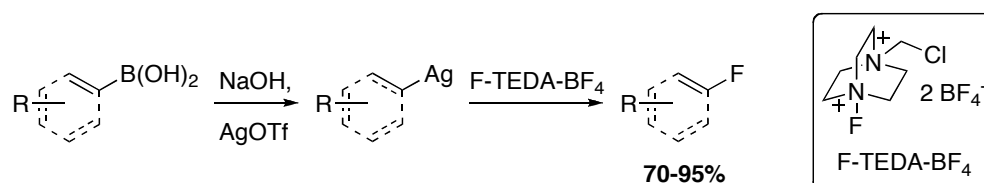
D'autre part, les boronates et les acides boroniques vinyliques sont également des candidats de choix pour ce type de réaction (Schéma 65). En effet, ces derniers ont été largement étudiés par Brown pour la synthèse de bromures et d'iodures vinyliques.¹⁶⁰

Schéma 65. Réaction d'halogénéation d'acides ou d'ester boroniques



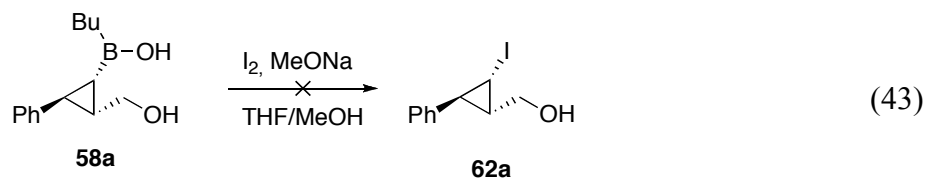
D'autres réactions d'halogénéation ont également été publiées. En particulier, une réaction de fluoration d'aryle a été développée récemment par Ritter (Schéma 66).¹⁴⁸ Cette méthodologie repose sur une étape de substitution entre un acide boronique et un sel d'argent en présence de base. Le complexe d'argent ainsi formé réagit avec le réactif de fluor électrophile (F-TEDA-BF₄) pour mener avec de bons rendements au fluorure d'aryle ou de vinyle correspondant. Malheureusement, les acides alkylboroniques n'ont pas permis ce type de réaction.

Schéma 66. Réaction de fluoration d'acides ou d'esters boroniques

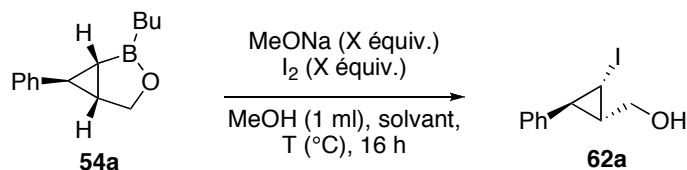


5.3.2 Optimisation de la réaction d'iodation

La réaction d'iodation a été essayée sur les dérivés cyclopropylborinates issus de la réaction de zinciocyclopropanation énantiosélective. Les premières conditions réactionnelles décrites par Brown pour les alkyles boranes étant très similaires à celles utilisées pour les boronates de vinyles, elles ont été choisies pour l'optimisation de la réaction d'iodation. Une première tentative sur l'acide borinique **58a** purifié n'a malheureusement pas conduit à la formation du produit d'iodation désiré **62a** (éq. 43).



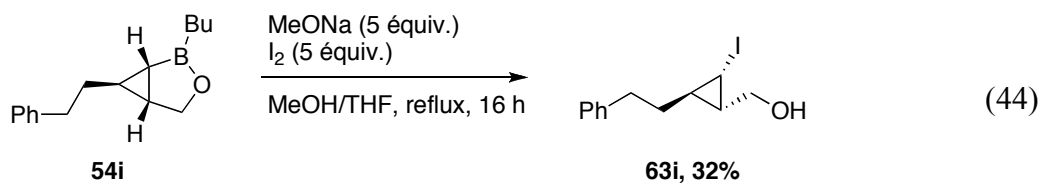
Par contre, le traitement du borinate de cyclopropyle **54a** avec du méthanoate de sodium et de l'iode dans le THF a conduit à l'iodocyclopropane correspondant **62a** dans un rendement isolé de 25% (Tableau 26, Entrée 1). L'utilisation d'un excès de réactif ne s'est pas avéré bénéfique pour la réaction (Entrée 2). L'utilisation d'un réactif d'iode plus électrophile que l'iode soit ICl a conduit à un rendement similaire à celui obtenu avec I₂ (Entrée 3). L'augmentation de la température réactionnelle jusqu'au reflux du THF a permis d'obtenir un rendement allant jusqu'à 45% (Entrée 4). Enfin, en limitant au maximum la formation de l'acide borinique non réactif, soit en utilisant directement le mélange réactionnel sans aucun traitement, un rendement isolé de 65% a été obtenu (Entrée 5). L'utilisation d'une température réactionnelle encore plus élevée, soit en utilisant le dioxane comme solvant, a conduit à de plus faibles rendements (Entrée 6). Ce résultat est probablement dû à la décomposition partielle de l'iodocyclopropane **62a**. Le mécanisme de la réaction consiste sans doute en une activation de l'atome de bore par la présence de base. Puis, l'unité cyclopropanique nucléophile réagit avec un réactif d'électrophile (MeOI ou I₂) pour former l'iodocyclopropane correspondant.

Tableau 26. Optimisation de la réaction d'iodation

Entrée	note	X equiv.	Solvant	T	Rdt (%)
1	brut après filtration sur ouate	5	THF	t.p.	25
2	brut après filtration sur ouate	10	THF	t.p.	23
3	ICl au lieu de I ₂	5	THF	t.p.	25
4	brut après filtration sur ouate	5	THF	reflux	45
5	utilisation directe du mélange réactionnel	5	THF	reflux	65
6	utilisation directe du mélange réactionnel	5	dioxane	reflux	55
7 ^a	utilisation directe du mélange réactionnel	5	THF	reflux	65

^a Le temps réactionnel a été réduit à 3 h.

Malheureusement, il ne semble pas que la réaction d'iodation soit généralisable à beaucoup de cyclopropylborinates. En effet, lorsque le cyclopropylborinate **54i** a été soumis aux conditions réactionnelles optimisées, seul un rendement de 32% de l'iodocyclopropane **63i** a été obtenu (éq. 44).

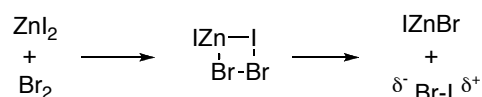


La différence entre **54a** et **54i** étant la présence d'un substituant aliphatique ou aromatique sur le cyclopropane. Ainsi, la richesse électronique du cyclopropylborinate semble être importante.

5.3.3 Optimisation de la réaction de bromation

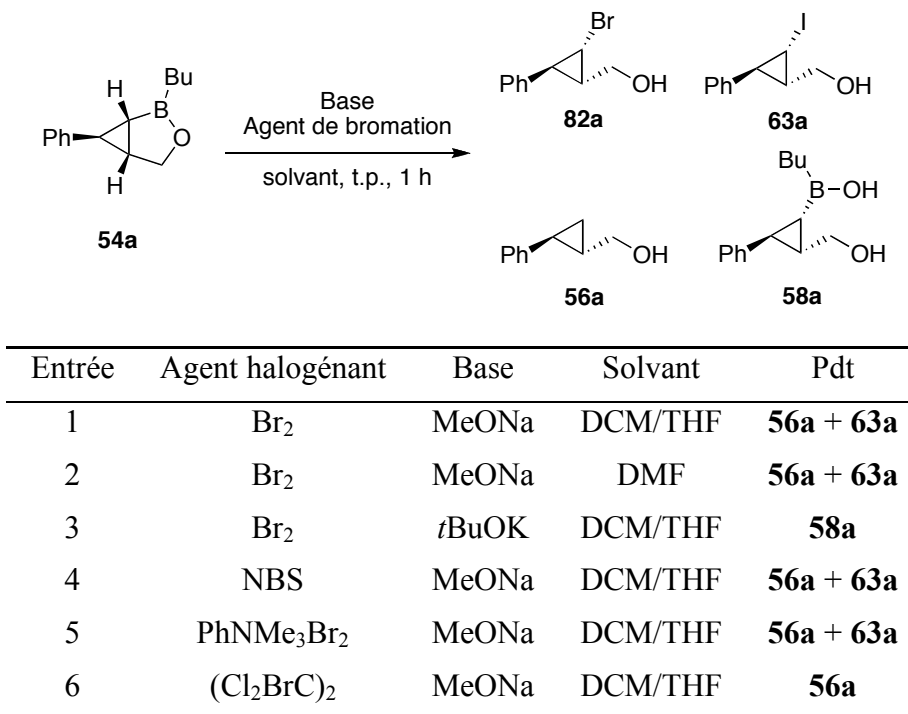
Afin d'avoir accès aux différents halogénocyclopropanes, la réaction a été essayée en remplaçant l'iode par du dibrome. Cependant, l'utilisation des conditions réactionnelles précédemment décrites a conduit à la complète décomposition du produit de départ. Des conditions réactionnelles impliquant une température plus douce ont donc été essayées. Malheureusement, le seul produit qui a pu être identifié lors de ces réactions est l'iodocyclopropane **63a** au lieu du bromocyclopropane correspondant et ce, en faible proportions. Comme précédemment discuté à la section 3.1.1, l'utilisation d'agent halogénant en présence des sels iodures de zinc conduit certainement à la formation d'une espèce d'iode électrophile plus réactive. Dans le cas présent, l'addition de dibrome conduit sans doute à la formation *in situ* de bromure d'iode. L'atome de brome étant plus électronégatif que celui d'iode, ce dernier devient d'autant plus réactif. Après activation de l'atome de bore par la base, l'unité cyclopropanique nucléophile réagit avec l'halogène le plus électrophile formant ainsi l'iodocyclopropane correspondant.

Schéma 67. Illustration de la formation *in situ* de bromure d'iode



Afin de circonvenir à ce problème, Jean-François Fournier avait modifié les solvants ainsi que les réactifs de bromation (section 3.1.1). Une étude similaire a également été conduite dans ce cas (Tableau 27). Malheureusement, aucune des conditions réactionnelles utilisées n'a conduit à la formation du bromocyclopropane.

Devant cet échec, l'utilisation des autres halogénures n'a pas été essayée.

Tableau 27. Tentative de bromation du borinate de cyclopropyle

5.4 Réaction d'oxydation

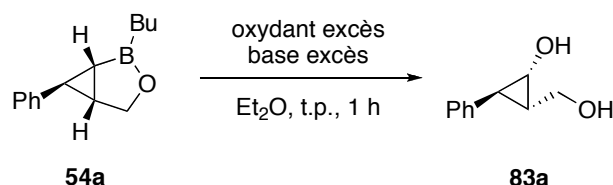
Le dernier type de transformations à avoir été envisagées pour valoriser les cyclopropylborinates est la simple réaction d'oxydation convertissant les borinates en alcools. L'intérêt suscité par les cyclopropanols, qui pourraient ainsi être obtenus, a déjà été documenté au cours des chapitres précédents.

5.4.1 Cyclopropanols

La réaction d'oxydation d'un lien C–B en C–O est certainement l'une des réactions les plus utilisées en chimie du bore. Une réaction d'oxydation du composé **54a** a donc été conduite selon des conditions réactionnelles biphasiques classiques en utilisant du peroxyde d'hydrogène 30% en solution aqueuse et une solution aqueuse de NaOH 2N. Malheureusement, seule la décomposition du produit a été observée. Des conditions

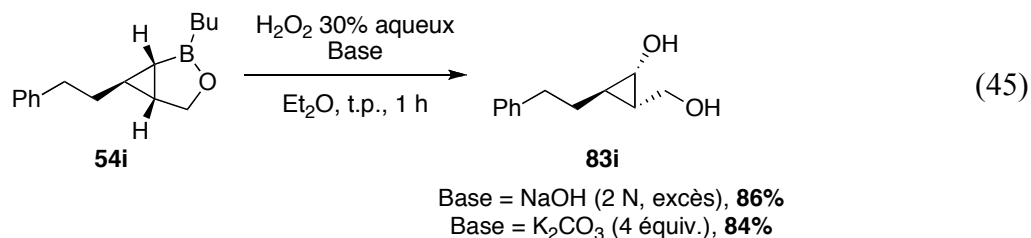
réactionnelles plus douces faisant intervenir différentes bases et différents oxydants ont alors été essayées (Tableau 28).

Tableau 28. Conditions réactionnelles testées lors de la réaction d'oxydation de **54a**



Entrée	Note	Oxydant	Base (aq.)	83a
1	utilisation directe du MR	H ₂ O ₂ 30%	NaOH 2 N	<10%
2	lavage au NH ₄ Cl	H ₂ O ₂ 30%	NaOH 2 N	<10%
3	lavage au NH ₄ Cl	H ₂ O ₂ 30%	K ₂ CO ₃ 2 N	<10%
4	utilisation directe du MR	NaBO ₃	K ₂ CO ₃ 2 N	<10%
5	lavage au NH ₄ Cl	NaBO ₃	K ₂ CO ₃ 2 N	<10%
6	lavage au NH ₄ Cl	Et ₃ NO	-	<10%

Lors de l'utilisation du mélange réactionnel brut, la formation de l'iodocyclopropane correspondant a été observée. Ceci est non sans rappeler les tentatives d'oxydation des zinciocyclopropanes décrites dans le chapitre 3. Un lavage aqueux a donc été conduit avant l'introduction de l'oxydant. Cependant, dans la plupart des cas seuls des produits de dégradation très solubles dans la phase aqueuse ont été observés. Il a alors été envisagé qu'une réaction d'ouverture du cyclopropane pouvait être favorisée par la présence du groupement phényle, stabilisateur de charge, sur ce dernier. Ainsi, la réaction d'oxydation utilisant H₂O₂ 30% aqueux en présence de base a été conduite sur le cyclopropylborinate **54i** portant un groupement alkyle. Le cyclopropanol correspondant **83i** a alors été isolé dans un très bon rendement, que se soit en présence de NaOH 2N en large excès ou de 4 équivalents de K₂CO₃. Les conditions réactionnelles n'ont pas été optimisées.



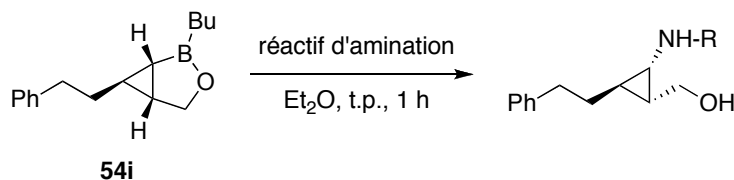
5.4.2 Obtention des dérivés cyclopropylamines

Devant le succès de la réaction d'oxydation formant les cyclopropanols, nous nous sommes intéressés à la formation des cyclopropyles amines à partir des cyclopropylborinates.

5.4.2.1 Réaction avec des réactifs d'amination et les azotures

La réaction entre les dichloroboranes et les azotures est connue depuis bien longtemps. Elle a été reportée pour la première fois par Brown en 1973¹⁶¹ et a notamment été exploitée par Vaultier en 1993 pour la synthèse d'amines secondaires dans de bons rendements par rapport à l'azoture.¹⁶² Plus récemment, Pietruszka a conduit une étude sur la synthèse de cyclopropylamines énantiopures à partir d'esters cyclopropylboroniques.¹⁶³ Il utilise du SiCl₄ ou BCl₃ pour former le dichloroborane correspondant. Le traitement subséquent avec un azoture conduit à la cyclopropylamine désirée.

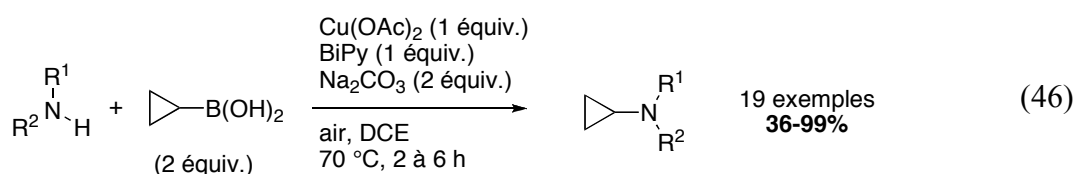
Diverses conditions de la littérature ont été utilisées sur les cyclopropylborinates issus de la réaction de zinciocyclopropanation énantiosélective (Tableau 29). Afin d'accroître la stabilité du produit final, seuls des dérivés cyclopropylborinates substitués par des groupements alkyles ont été utilisés. Malheureusement, aucune de ces méthodes n'a conduit à la formation du produit désiré.

Tableau 29. Tentative de formation de cyclopropylamines

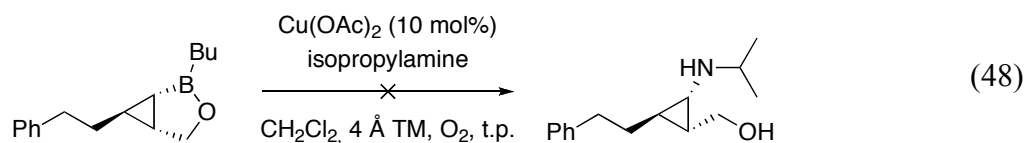
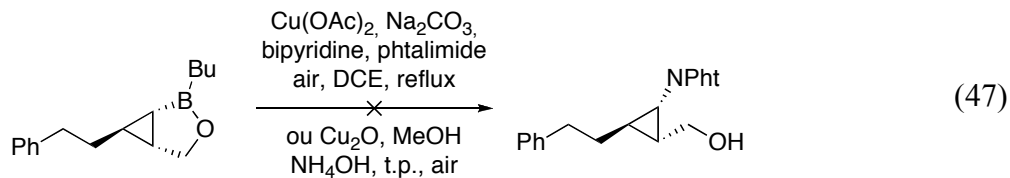
Entrée	R	Réactif d'amination	Rdt (10%)
1	H	NH ₂ OSO ₃ , NaOH	<10
2	H	LiN ₃	<10
3	Bn	BCl ₃ , BnN ₃	<10

5.4.2.2 Réaction de couplage de type Chan-Lam

Une autre méthode de la littérature permettant de convertir un acide ou un ester boronique en amine est le couplage de Chan-Lam.¹⁶⁴ Il a généralement lieu entre un acide boronique et une amine ou un alcool en présence d'un sel de cuivre. Ce dernier peut être introduit en quantité stoechiométrique ou en quantité catalytique, si le métal peut être oxydé par l'oxygène de l'air. Cette réaction a récemment été exploitée pour la formation de diverses amines aromatiques.¹⁶⁵ En 2002, Chen a souligné la difficulté de synthétiser des dérivés cyclopropaniques aminés par cette méthode.^{138a} Cependant, Zhu a récemment publié une méthode utilisant du Cu(OAc)₂ en présence de bipyridine et de Na₂CO₃ pour la formation avec de bons rendements de diverses cyclopropylamines. Malheureusement, l'acide cyclopropylborinique est alors utilisé en excès (éq. 46).



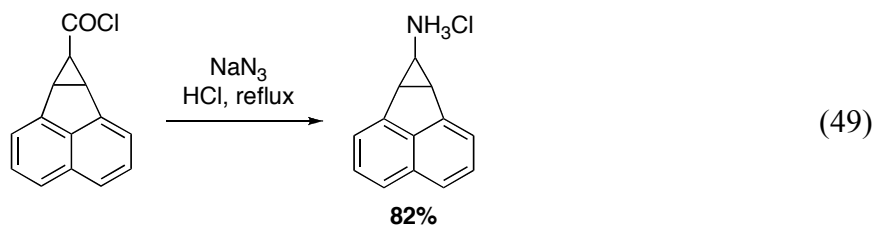
Quelques conditions réactionnelles de la littérature, incluant celles décrites par Zhu, ont été utilisées pour former la cyclopropylamine désirée à partir des dérivés cyclopropylborinates issus de la réaction de zinciocyclopropanation (éq. 47 et 48). Malheureusement, aucune d'entre elles n'a conduit au produit escompté.



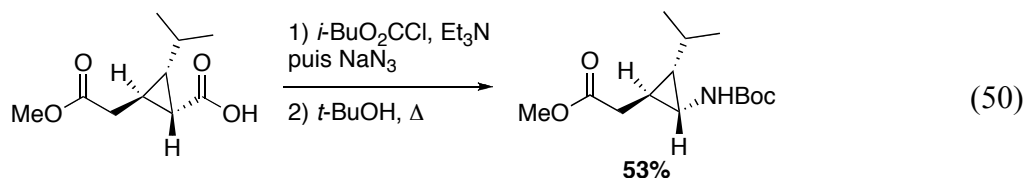
5.4.2.3 Réarrangement de Curtius

Étant donné que la volonté d'obtention de cyclopropylamines a été récurrente tout au long de cet ouvrage et que, malheureusement, aucun dérivé cyclopropanique aminé n'a été obtenu, que se soit à partir du zinciocyclopropane ou du cyclopropylborinate, un changement de stratégie a été nécessaire. Le réarrangement de Curtius permet de transformer une fonction acide carboxylique et donc, à une étape près, un groupement alcool primaire en une fonctionnalité amine.

Il existe dans la littérature de nombreux exemples de réaction de Curtius conduite sur des dérivés cyclopropaniques. Le premier réarrangement de type Curtius à avoir été réalisée sur un cyclopropane trisubstitué a été décrite dans la littérature en 1960 (éq. 49).¹⁶⁶ Dans cet exemple, un chlorure d'acyle est chauffé en présence d'azoture de sodium et d'acide chlorhydrique. Le sel de HCl de la cyclopropylamine résultante est ainsi obtenu dans un rendement de 82%.



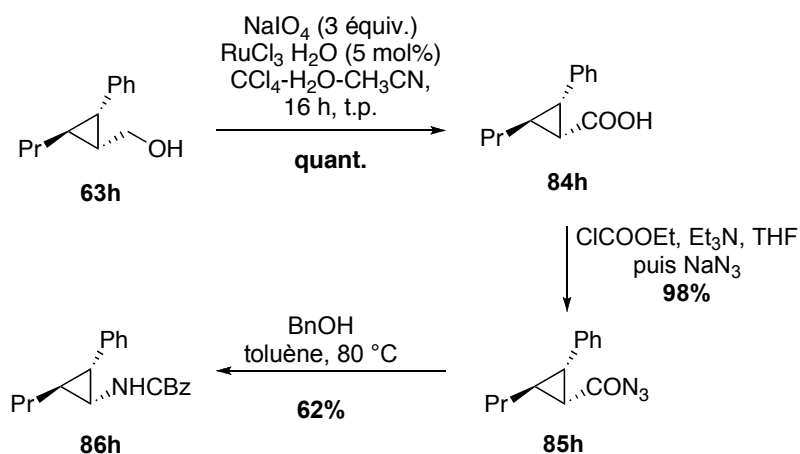
Cependant, généralement les cyclopropanes possédant le même type de substitution que ceux dont il est question dans cet ouvrage, *i.e.* un groupement *cis* et un groupement *trans*, présentent une réactivité diminuée par rapport à ce type de réarrangement comme présenté dans l'équation 50.¹⁶⁷ Des résultats similaires ont été obtenus par Pietruszka, lors de son étude sur la formation de dérivés cyclopropaniques aminés.¹⁶³



Le produit **63h** issu du couplage de Suzuki a été choisi pour conduire ce réarrangement (Schéma 68). Une réaction d'oxydation a donc été effectuée sur l'alcool primaire en présence de NaIO_4 et d'une quantité catalytique de RuCl_3 hydraté conduisant à l'acide **84h**. L'azoture d'acyle **85h** est ensuite formé par l'addition nucléophile de l'azoture de sodium sur l'anhydride mixte formé *in situ*. Ensuite, le réarrangement de Curtius a été effectué par chauffage en présence d'alcool benzylique pour donner la cyclopropylamine protégée par un Cbz **86h** dans un rendement de 62%. Ceci correspond à un rendement global de 35% depuis l'alcool allylique **53h**. Comme observé dans la littérature pour d'autres dérivés cyclopropaniques portant un groupement *cis*, le rendement obtenu est modéré. Afin d'améliorer ce rendement, la troisième étape a été essayée sur le mélange réactionnel brut de l'étape 2 après filtration du NaN_3 en excès, mais sans succès. L'utilisation de l'azoture de diphenylphosphoryle permettant le réarrangement de Curtius

sans isolation au préalable de l'azoture d'acyle pourrait également être envisagée pour tenter d'améliorer les rendements.

Schéma 68. Réarrangement de Curtius à partir de **63h**



5.5 Conclusion

À partir des dérivés cyclopropylborinates obtenus à l'issue de la réaction de zinciocyclopropanation énantiosélective, il a été possible de synthétiser de nombreux dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués différents.

La réaction de couplage croisé de Suzuki a permis d'obtenir différents aryl- et vinylcyclopropanes. Ces derniers se sont avérés être de bons substrats lors de réactions d'hydroborations diastéréosélectives suivies de l'oxydation des organoboranes obtenus. L'activation des cyclopropylborinates substitués par des groupements aryles en présence de base a également permis de synthétiser les iodocyclopropanes correspondants. Ces iodocyclopropanes sont eux-mêmes des unités très versatiles permettant la synthèse de nombreux autres dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués. L'oxydation des cyclopropylborinates substitués par des groupements alkyles a également permis la formation de cyclopropanols et enfin, un réarrangement de Curtius a permis la formation de cyclopropylamines.

Chapitre 6 Conclusion et perspectives

Tout au long de cette thèse nous nous sommes intéressés à la synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués. La stratégie utilisée pour l'obtention de ces composés est la zinciocyclopropanation. Cette méthode consiste en l'utilisation d'un carbénoïde *gem*-dizincique pour effectuer, selon une réaction de type Simmons-Smith, la zinciocyclopropanation d'alcools allyliques. Cette stratégie a l'avantage d'être diastéréosélective, favorisant la formation du zinciocyclopropane dont l'atome de zinc est dans une configuration *cis* avec le groupement directeur basique qu'est l'atome d'oxygène en position allylique.

6.1 Conclusion

6.1.1 La synthèse diastéréosélective de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués

Lors de cette réaction, l'existence d'une réaction compétitive avec un réactif monozincique diminuait l'utilité de la zinciocyclopropanation. Au cours de cette thèse, nous avons mis en évidence que l'issue de la zinciocyclopropanation dépendait fortement de la nature du carbénoïde utilisé, de la température réactionnelle et de la présence de ZnI_2 dans le milieu. L'étude par GCMS de nombreuses conditions pour la formation des carbénoïdes pouvant être formés lors de la réaction de zinciocyclopropanation a permis d'identifier les paramètres clés conduisant à la zinciocyclopropanation. La réaction complémentaire d'iodocyclopropanation a ainsi pu être développée.¹⁶⁸

Ces découvertes ont notamment permis d'étendre la réaction de zinciocyclopropanation aux alcools allyliques portant un seul groupement directeur (ie. non dérivé du 1,4-butènediol). Dans ces conditions, la réaction s'est avérée extrêmement diastéréosélective favorisant la formation du zinciocyclopropane dont l'atome de zinc est dans une configuration *cis* avec le groupement directeur.

6.1.2 La fonctionnalisation des zinciocyclopropanes

Afin de fonctionnaliser les zinciocyclopropanes ainsi obtenus, plusieurs réactions de fonctionnalisation *in situ* ont été développées. Les zinciocyclopropanes ont ainsi pu être directement parachevés par quelques électrophiles, notamment de l'iode pour former les versatiles iodocyclopropanes *cis*. Cette méthode s'est avérée complémentaire à la réaction d'iodocyclopropanation conduisant aux iodocyclopropanes *trans*. Le mélange réactionnel de la zinciocyclopropanation a également pu être engagé dans une réaction de couplage croisé de Negishi avec différents iodures d'aryles. La formation de cyclopropylcuprates à partir de zinciocyclopropanes a permis la réaction d'allylation du dérivé cyclopropanique. Enfin, la formation du triorganozincate mixte a permis d'ajouter le dérivé cyclopropanique sur de nombreux électrophiles carbonés pour former une grande variété de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-trisubstitués. Chacune de ces réactions s'est réalisée avec une conservation totale la diastéréosélectivité obtenue lors de l'étape de zinciocyclopropanation. La versatilité de la zinciocyclopropanation a donc été démontrée.

6.1.3 La synthèse énantiosélective des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués

Avec une méthode diastéréosélective efficace pour la formation de zinciocyclopropanes à partir d'alcools allyliques ne portant qu'un seul groupement directeur, il est devenu possible d'envisager le développement énantiosélectif de la réaction. L'utilisation d'un dioxaborolane énantipur bien connu au sein du groupe du Prof. Charette a permis la zinciocyclopropanation, avec de très bons excès énantiomères, de divers alcools allyliques. Lors de cette réaction, le ligand dioxaborolane remplit trois rôles distincts. Il sert, bien entendu, de source de chiralité pour induire la différenciation faciale lors de la réaction de zinciocyclopropanation. Il agit également en tant que groupement protecteur pour l'alcool allylique, permettant ainsi une bonne réactivité de ce dernier. Enfin, la présence sur la même molécule d'un lien C–Zn nucléophile et d'un atome de bore

électrophile a conduit à un échange bore-zinc *in situ*, formant ainsi le cyclopropylborinate correspondant. Cet échange bore-zinc a également permis d'obtenir une diastéréosélectivité parfaite pour la formation des cyclopropylborinates. De nombreux alcools allyliques ont pu ainsi être convertis en cyclopropylborinates. Une réaction de Suzuki subséquente a permis la formation de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-trisubstitués avec de très bons excès énantiomères et une excellente diastéréosélectivité.

6.1.4 La fonctionnalisation des cyclopropylborinates

Les cyclopropylborinates obtenus à l'issue de la zinciocyclopropanation énantiosélective se sont avérés être des unités très versatiles puisque de nombreuses méthodes ont pu être développées pour leur fonctionnalisation. En particulier, la réaction de Suzuki s'est avérée très efficace pour la fonctionnalisation de ces borinates puisque différents iodures et bromures d'aryles ont pu être utilisés lors de cette réaction. Les bromures de vinyliques et les iodures d'aryles ont également permis la formation de vinylicyclopropanes. Ces derniers ont été soumis à des séquences d'hydroboration/oxydation ce qui a permis, dans certains cas, l'introduction diastéréosélective d'un quatrième centre stéréogénique contigu. Une réaction d'iodation a également été développée conduisant aux iodocyclopropanes énantioenrichis *cis* complémentaires à la réaction d'iodocyclopropanation énantiosélective. La versatilité de ces composés a été largement développée dans la littérature. Afin d'obtenir des cyclopropanols, une réaction d'oxydation peut également être conduite sur les cyclopropylborinates substitués par des groupements alkyles. Enfin, un réarrangement de type Curtius a permis de convertir en quelques étapes les cyclopropylméthanolis issus de la réaction de couplage croisé de Suzuki en cyclopropylamines.

Ainsi, grâce à la réaction de zinciocyclopropanation énantiosélective de nombreux dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués sont accessibles avec de très bons excès énantiomères et une excellente diastéréosélectivité.

6.2 Perspectives

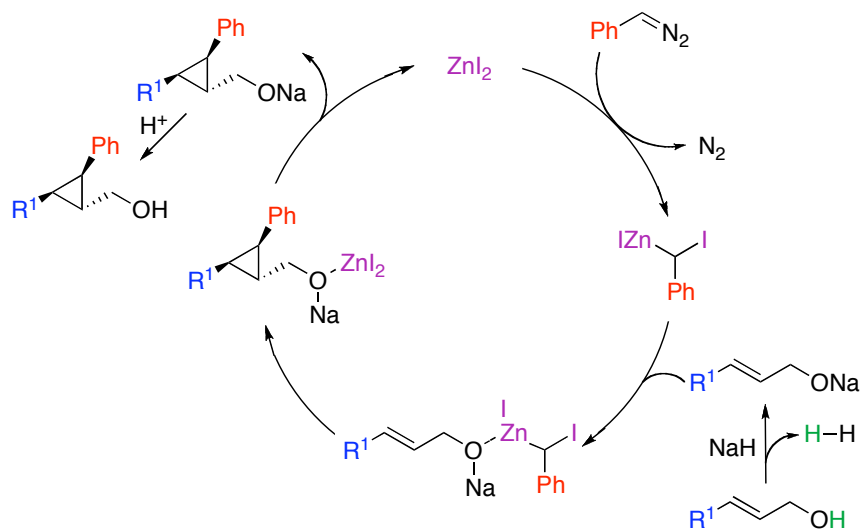
Malgré les bons résultats obtenus, certaines limitations existent encore dans la synthèse énantiosélective des zinciocyclopropanes.

6.2.1 Perspectives concernant la zinciocyclopropanation

En particulier, l'utilisation d'une quantité stoechiométrique d'information chirale, même si elle est peu dispendieuse et permet de former *in situ* le cyclopropylborinate, reste une limitation de la méthode. L'utilisation d'une quantité catalytique d'un ligand à base d'aluminium par Katsuki a été très efficace pour la synthèse de cyclopropylméthanol énantioenrichis.¹¹⁸ Le développement d'un ligand chiral à partir d'aluminium portant l'unité tartrate permettrait peut-être de conserver la bonne réactivité des réactions utilisant le ligand à base d'aluminium et l'excellente différenciation faciale obtenue avec les ligands de type tartrate. Ce nouveau ligand plus accessible et meilleur marché que celui de Katsuki serait très utile, à la fois pour la zinciocyclopropanation, mais également pour toutes les autres réaction de cyclopropanation développées par le groupe Charette.

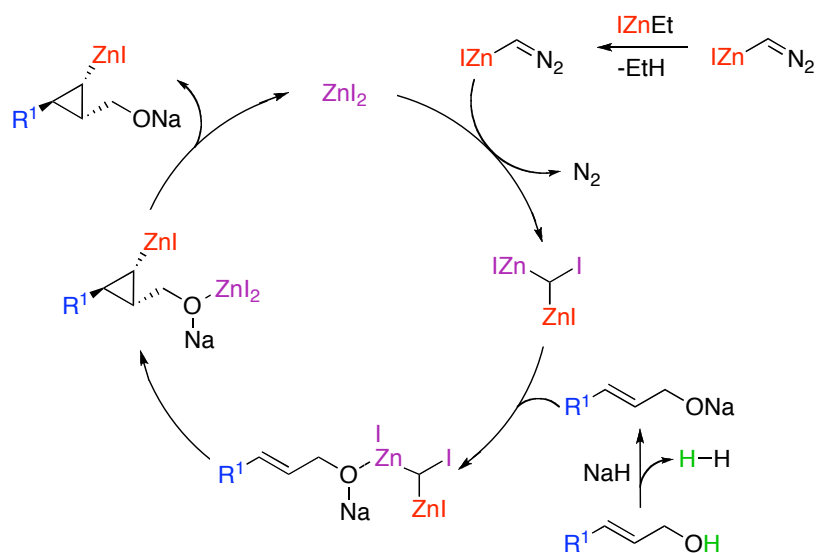
Enfin, un autre désavantage de la zinciocyclopropanation est l'utilisation de plusieurs équivalents de Et_2Zn . Ce problème est également responsable de la grande quantité de réactifs de Grignard lors de la fonctionnalisation du zinciocyclopropane. Le récent développement d'une cyclopropanation de Simmons-Smith catalytique en zinc au sein du groupe Charette⁵¹ permet d'espérer réduire cette quantité de Et_2Zn . En effet, cette méthode utilise un sel de zinc (ZnI_2) et un réactif diazoïque pour former *in situ* un carbénoïde de zinc α -substitué. Lors de la réaction de Simmons-Smith, le dérivé cyclopropanique 1,2,3-substitué est formé et le sel de zinc est régénéré. Ce dernier peut alors réagir à nouveau avec le réactif diazoïque pour reformer le carbénoïde (Schéma 69). Ces conditions réactionnelles se sont avérées compatibles avec le dioxaborolane permettant l'obtention des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués avec d'excellents excès énantiomères.

Schéma 69. Cycle catalytique de la réaction de Simmons-Smith catalytique en zinc



Cette réaction pourrait être appliquée à la zinciocyclopropanation en utilisant du diazométhane déprotoné par du EtZnI . La réaction du produit ainsi obtenu permettrait de former, en présence de sel de zinc, le réactif *gem*-dizincique (Schéma 70).

Schéma 70. Réaction de zinciocyclopropanation utilisant moins de zinc



Le nombre d'équivalents de zinc nécessaire à la zinciocyclopropanation pourrait donc être réduit à 1,1 équivalent. L'intérêt de cette méthode réside également dans le fait, lors de cette réaction, le réactif monozincique (IZnCHI_2) ne peut être formé. Les conditions réactionnelles pourront alors être modulées bien plus librement. Bien évidemment, des conditions réactionnelles à relativement basse température devront sans doute être utilisées pour s'assurer de la stabilité de chacun des intermédiaires.

6.2.2 Perspectives concernant l'utilisation des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués et du réactif *gem*-dizincique

Malgré l'obtention des nombreux dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués, ces derniers ont été très peu utilisés par manque de temps. On pourrait, par exemple, les utiliser dans des réactions de cycloaddition ou de cycloisomérisation. Ceci permettrait la synthèse de molécules plus complexes comme cela a été montré dans la section 1.1.3.

Enfin, la meilleure compréhension de la réactivité du réactif *gem*-dizincique permet d'envisager son utilisation dans d'autres réactions que la zinciocyclopropanation. Il avait été proposé par Jean-François Fournier que l'utilisation du réactif *gem*-dizincique en présence d'aldéhyde pourrait permettre la formation d'iodure de vinyle par analogie avec la réaction d'oléfination de Takai.¹⁶⁹ À temps partiel, nous avons essayé de développer cette réaction sans pour autant parvenir à être compétitif avec la réaction de Takai ou la méthode récemment publiée par le groupe Charette.¹⁴⁰

Les carbénoïdes en général sont également utilisés dans d'autres réactions que la cyclopropanation.¹⁷⁰ Il pourrait également être intéressant d'essayer quelques unes de ces méthodes avec le carbénoïde *gem*-dizincique ainsi que, son compétiteur dans la réaction de zinciocyclopropanation, le carbénoïde α -iodé $\text{IZn}(\text{CHI}_2)$.

Partie Expérimentale

General statements :

Unless otherwise stated, reactions were run under an argon atmosphere with rigid exclusion of moisture from reagents and glassware using standard techniques for manipulating air-sensitive compounds.¹ Dichloromethane, diethyl ether and tetrahydrofuran were obtained by filtration through drying columns on a GlassContour system (Irvine, CA). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated, glass-backed silica gel (Silicycle F₂₅₄). Visualization of the developed chromatogram was performed by UV, aqueous cerium molybdate, vanillin and/or aqueous potassium permanganate. Flash column chromatography was performed using 230-400 mesh silica (Silicycle). Melting points were obtained on a Buchi melting point apparatus and are uncorrected. Nuclear magnetic resonance spectra were recorded either on Bruker AV 300, AMX 300, AV 400 or ARX 400 spectrometers. Chemical shifts for ¹H NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (CDCl₃, 7.27 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet, sex = sextuplet, m = multiplet and br = broad), coupling constant in Hz and integration. Chemical shifts for ¹³C NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane using the central peak of CDCl₃ (77.0 ppm) as the internal standard. All ¹³C NMR spectra were obtained with complete proton decoupling. Infrared spectra were taken on a Perkin Elmer Spectrum One FTIR. High resolution mass spectra were performed by the Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal. Optical rotations were determined with a Perkin-Elmer 341 polarimeter at 589 nm. Data are reported as follows: $[\alpha]_{\lambda}^{\text{temp}}$, concentration (*c* in g/100 mL), and solvent. Analytical SFC were performed at « Laboratoire d'Analyse et de Séparation Chirale par SFC de l'Université de Montréal ». Data are reported as follows: (column type, eluent, flow rate, pressure: retention time (*t_r*)).

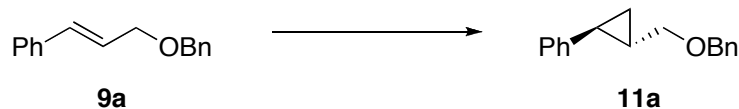
¹ Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2nd Edition ed.; Wiley: New York, **1986**.

General procedure for the formation of the cyclopropyl zinc. At $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, Et_2Zn (198 μL , 1.95 mmol) was added dropwise to a mixture of I_2 (495 mg, 1.95 mmol), Et_2O (0.4 mL, 3.9 mmol) and dichloromethane (3 mL). Once I_2 is completely consumed (few minutes), a solution of the substrate (0.446 mmol) in dichloromethane (2 mL) was added. After 5 min of stirring, a solution of CHI_3 (381 mg, 0.97 mmol) in dichloromethane (6 mL) was slowly added. The reaction mixture was stirred 5 h at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

General procedure A. Synthesis of 1,2-substituted cyclopropanes (11). The solution of cyclopropyl zinc, was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and the reaction mixture was diluted with Et_2O . The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 and saturated aqueous NaCl , dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography (hexane/ether).

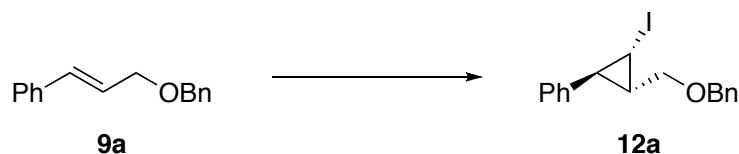
General procedure B. Synthesis of iodocyclopropanes (12). The solution of the cyclopropyl zinc was quenched with a solution of I_2 in THF. After 5 min of stirring, the reaction mixture was washed with saturated aqueous Na_2SO_3 . The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 and saturated aqueous NaCl , dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography (hexane/ether).

General procedure C. Synthesis of deuterated cyclopropanes (13). The solution of the cyclopropyl zinc was quenched with $\text{D}_2\text{O}/\text{DCl}$. The reaction mixture was diluted with Et_2O . The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 and saturated aqueous NaCl , dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography (hexane/ether).



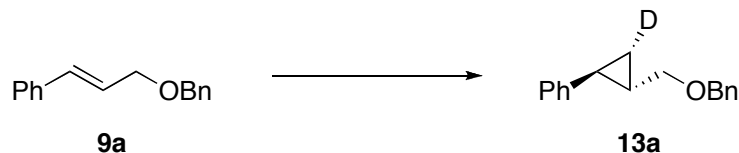
{(1*S,2*S**)-2-[(benzyloxy)methyl]cyclopropyl}benzene (11a)**

11a was prepared according the general procedure A using **9a**. The title compound was obtained as a colorless oil in 86% yield. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45–7.15 (m, 10H, Ph), 4.65 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.66–3.49 (m, 2H, CH_2OBn), 1.89 (br, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.56–1.52 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.09–0.96 (m, 2H, $\text{CH}_2_{\text{cycloprop}}$). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 142.6 C, 138.5 C, 128.4 2xCH, 128.3 2xCH, 127.6 2xCH, 127.5 CH, 125.8 CH, 125.5 2xCH, 73.4 CH_2 , 72.5 CH_2 , 22.5 CH, 21.3 CH, 14.1 CH_2 .



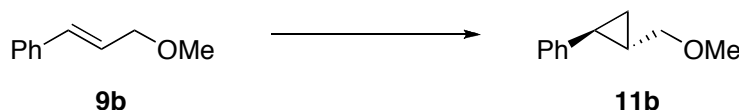
{(1*R,2*R**,3*R**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-iodocyclopropyl}benzene (12a)**

12a was prepared according the general procedure B using **9a**. The title compound was obtained as a light yellow oil (84%). *R_f* (10% diethyl ether in hexanes): 0.44. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48–7.26 (m, 8H, Ph), 7.12–7.10 (m, 2H, Ph), 4.67 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.86 (dd, $J = 10.3, 5.5$ Hz, 1H, CH_2OBn), 3.66 (dd, $J = 10.3, 7.7$ Hz, 1H, CH_2OBn), 2.96 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H, $\text{CHI}_{\text{cycloprop}}$), 2.16 (dd, $J = 5.7, 4.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.42 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 139.7 C, 138.0 C, 128.5 2xCH, 128.3 2xCH, 127.7 2xCH, 126.5 CH, 126.4 CH, 125.8 2xCH, 74.3 CH_2 , 73.0 CH_2 , 31.9 CH, 25.5 CH, –2.9 CHI. *IR* (neat): 3061, 3028, 2855, 1602, 1497, 1453, 1359, 1207, 1090, 1074, 1028, 735, 694 cm^{-1} . *HRMS* (ESI) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{IONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 387.0216. Found: 387.0207.



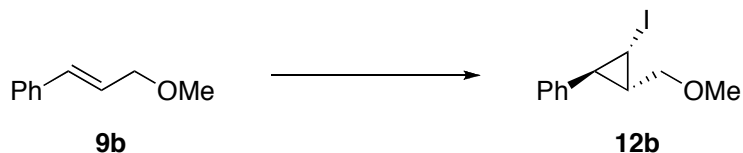
{(1*S,2*S**,3*S**)-2-(benzyloxymethyl)-3-deutero-cyclopropyl}benzene (**13a**)**

13a was prepared according the general procedure C using **9a** (**1g**, 4.46 mmol). The title compound was obtained as a colorless oil (885 mg, 83% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45–7.15 (m, 10H, Ph), 4.65 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.66–3.49 (m, 2H, CH₂OBn), 1.89 (br, 1H, CH_{cycloprop}), 1.56–1.52 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 1.09–1.04 (m, 1H, CHD_{cycloprop}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.6 C, 138.5 C, 128.4 2xCH, 128.3 2xCH, 127.6 2xCH, 127.5 CH, 125.8 CH, 125.5 2xCH, 73.4 CH₂, 72.5 CH₂, 22.5 CH, 21.3 CH, 13.9 CHD (t, *J* = 24.5 Hz).



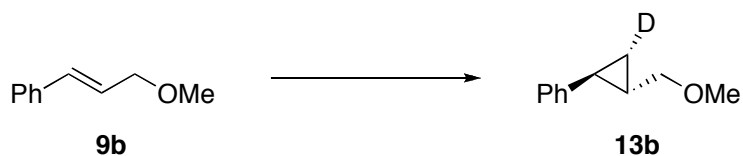
{(1*S,2*S**)-2-[(methoxy)methyl]cyclopropyl}benzene (**11b**)**

11b was prepared according the general procedure A using **9b**. The title compound was obtained as a colorless oil in 96% yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30–7.09 (m, 5H, Ph), 3.46 (dd, *J* = 10.3, 6.6 Hz, 1H, CH₂OMe), 3.40 (s, 3H, CH₃), 3.39 (dd, *J* = 10.3, 6.7 Hz, 1H, CH₂OMe), 1.85–1.81 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 1.45–1.43 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 1.02–0.93 (m, 2H, CH_{2cycloprop}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.4 C, 128.2 2xCH, 125.7 2xCH, 125.4 CH, 75.9 CH₂, 58.2 CH₃, 22.3 CH, 21.3 CH, 13.9 CH₂.



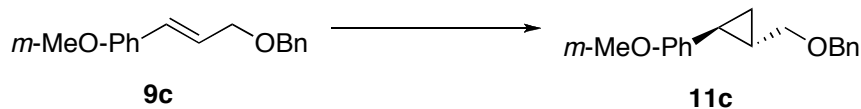
[(1*R, 2*R**, 3*R**)-2-iodo-3-(methoxymethyl)cyclopropyl]benzene (12b)**

12b was prepared according the general procedure B using **9b**. The title compound was obtained as a light yellow oil. **R_f** (10% diethyl ether in hexanes): 0.39. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30–7.06 (m, 3H, Ph), 7.06–7.04 (m, 2H, Ph), 3.65 (dd, *J* = 10.4, 5.7 Hz, 1H, CH₂OMe), 3.53 (dd, *J* = 10.4, 7.4 Hz, 1H, CH₂OMe), 3.42 (s, 3H, CH₃), 2.87 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H, CH_Icycloprop), 2.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.32–1.28 (m, 1H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 139.7 C, 128.6 2xCH, 126.6 2xCH, 125.8 CH, 76.6 CH₂, 58.7 CH₂, 31.9 CH, 25.2 CH, –3.2 CHI. **IR** (neat): 3030, 2981, 2922, 2873, 2818, 1603, 1498, 1454, 1209, 1185, 1124, 1097, 948, 747, 695 cm^{–1}. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₁H₁₇NOI [M+NH₄]⁺: 306.0349. Found: 306.0342.



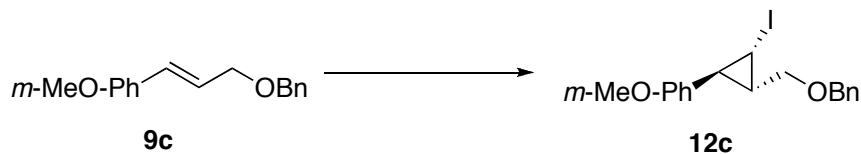
{(1*S, 2*S**, 3*S**)-2-[(methoxy)methyl]-3-deutero-cyclopropyl}benzene (13b)**

13b was prepared according the general procedure C using **9b**. The title compound was obtained as a colorless oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30–7.08 (m, 5H, Ph), 3.46 (dd, *J* = 10.3, 6.6 Hz, 1H, CH₂OMe), 3.40 (s, 3H, CH₃), 3.39 (dd, *J* = 10.3, 6.7 Hz, 1H, CH₂OMe), 1.83 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.45–1.43 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 0.99 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 142.5 C, 128.3 2xCH, 125.8 2xCH, 125.5 CH, 76.9 CH₂, 58.3 CH₃, 22.3 CH, 21.3 CH, 13.7 CHD (t, *J* = 24.5 Hz).



1-{(1*S,2*S**)-2-[(benzyloxy)methyl]cyclopropyl}-3-methoxybenzene (11c)**

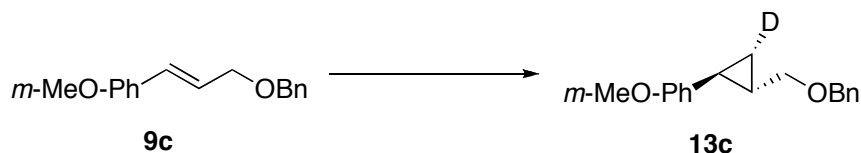
11c was prepared according the general procedure A using **9c**. The title compound was obtained as a colorless oil (95%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.32 (m, 5H, Ph), 7.21 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ph), 6.75–6.66 (m, 3H, Ph), 4.60 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.58 (dd, *J* = 10.3, 6.4 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.47 (dd, *J* = 10.3, 6.8 Hz, 1H, CH₂OBn), 1.85–1.81 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 1.54–1.46 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 1.04–0.96 (m, 2H, CH_{2cycloprop}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.6 C, 144.3 C, 138.4 C, 129.2 CH, 128.3 2xCH, 127.8 2xCH, 127.5 CH, 118.1 CH, 111.6 CH, 110.7 CH, 73.3 CH₂, 72.4 CH₂, 55.0 CH₃, 22.5 CH, 21.4 CH, 14.1 CH₂.



1-{(1*S, 2*S**, 3*S**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-iodocyclopropyl}-3-methoxybenzene (12c)**

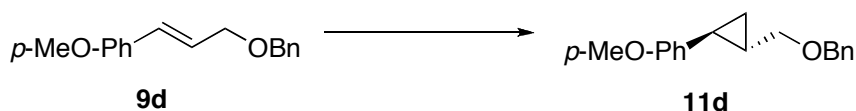
12c was prepared according the general procedure A using **9c**. The title compound was obtained as a light yellow oil. *R_f* (10% diethyl ether in hexanes): 0.36. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44–7.32 (m, 5H, Ph), 7.22 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ph), 6.80–6.77 (m, 1H, Ph), 6.67–6.62 (m, 2H, *m*-MeOPh), 4.63 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.84–3.80 (m, 4H, MeO + CH₂OBn), 3.62 (dd, *J* = 10.3, 7.7 Hz, 1H, CH₂OBn), 2.92 (dd, *J* = 7.7, 4.6 Hz, 1H, CH_{Icycloprop}), 2.11 (dd, *J* = 6.0, 4.7 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.40–1.37 (m, 1H, CH_{cycloprop}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.8 C, 141.4 C, 138.0 C, 129.6 CH, 128.4 2xCH, 127.8

2xCH, 127.7 CH, 118.0 CH, 111.9 CH, 111.7 CH, 74.2 CH₂, 73.0 CH₂, 55.1 CH₃, 31.9 CH, 25.6 CH, -2.9 CH. **IR** (neat): 3029, 2856, 100, 1582, 1255, 1236, 1210, 1153, 1090, 1048, 1028, 908, 732, 694 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₈H₂₀OI [M+H]⁺: 395.0503 Found: 395.0500.



1-((1*S,2*S**,3*R**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-deutero-cyclopropyl)-3-methoxybenzene (13c)**

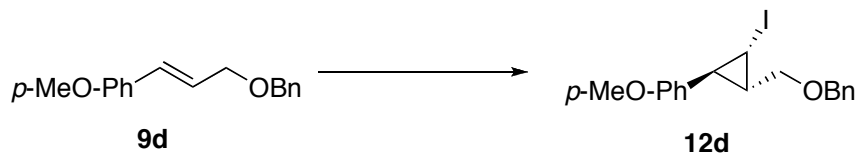
13c was prepared according the general procedure C using **9c**. The title compound was obtained as a colorless oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.32 (m, 5H, Ph), 7.23–7.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ph), 6.75–6.66 (m, 3H, Ph), 4.60 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.58 (dd, *J* = 10.3, 6.4 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.47 (dd, *J* = 10.3, 6.8 Hz, 1H, CH₂OBn), 1.85–1.81 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 1.54–1.46 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 1.03–1.00 (m, 1H, CHD_{cycloprop}). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 159.6 C, 144.3 C, 138.4 C, 129.2 CH, 128.3 2xCH, 127.8 2xCH, 127.5 CH, 118.1 CH, 111.6 CH, 110.7 CH, 73.3 CH₂, 72.4 CH₂, 55.0 CH₃, 22.5 CH, 21.4 CH, 14.1 CHD (t, *J* = 24.5 Hz).



1-((1*S,2*S**)-2-[(benzyloxy)methyl]cyclopropyl)-4-methoxybenzene (11d)**

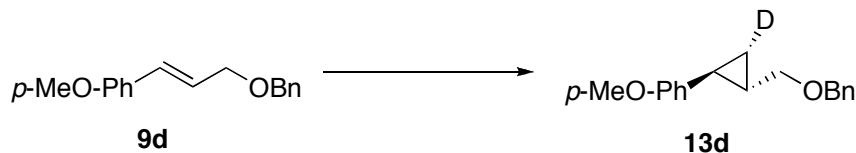
11d was prepared according the general procedure A using **9d**. The title compound was obtained as a colorless oil (95%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.25 (m, 5H, Ph),

7.00 (dt, $J = 9.0, 2.1$ Hz, 2H, Ph), 6.79 (dt, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 2H, Ph), 4.55 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.76 (s, 3H, MeO), 3.52 (dd, $J = 10.2, 6.6$ Hz, 1H, CH_2OBn), 3.41 (dd, $J = 10.2, 6.9$ Hz, 1H, CH_2OBn), 1.80–1.71 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.43–1.31 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 0.95–0.83 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{cycloprop}}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.7 C, 138.4 C, 134.5 C, 128.3 2x CH_2 , 127.6 2x CH_2 , 127.5 CH, 126.9 2x CH_2 , 113.7 2x CH_2 , 73.6 CH_2 , 72.4 CH_2 , 55.3 CH_3 , 22.0 CH, 20.7 CH, 13.6 CH_2 .



1-[(1*R, 2*R**, 3*R**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-iodocyclopropyl]-4-methoxybenzene**

12d was prepared according the general procedure B using **9d**. The title compound was obtained as a light yellow oil (95%). **R_f** (10% diethyl ether in hexanes): 0.45. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43–7.30 (m, 5H, Ph), 7.00–6.97 (m, 2H, Ph), 6.85–6.82 (m, 2H, Ph), 4.61 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.87–3.78 (m, 4H, MeO + CH_2OBn), 3.59 (dd, $J = 10.3, 7.7$ Hz, 1H, CH_2OBn), 2.83 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H, $\text{CHI}_{\text{cycloprop}}$), 2.07 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.33–1.28 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.3 C, 138.1 C, 131.7 C, 128.3 2xCH, 127.8 2xCH, 127.6 CH, 126.9 2xCH, 114.0 2xCH, 74.4 CH_2 , 73.0 CH_2 , 55.2 CH_3 , 31.2 CH, 25.0 CH, –2.8 CHI. **IR** (neat): 3029, 2855, 1610, 1513, 1453, 1245, 1205 1177, 1090, 1075, 1030, 736, 697 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{OINa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 417.0302 Found: 417.0306.



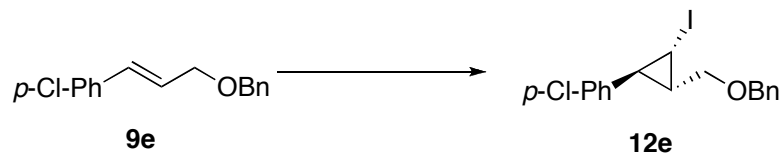
1-{(1*S,2*S**,3*R**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-deutereo-cyclopropyl}-4-methoxybenzene (13d)**

13d was prepared according the general procedure C using **9d**. The title compound was obtained as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.26 (m, 5H, Ph), 7.02–6.98 (m, 2H, Ph), 6.83–6.79 (m, 2H, Ph), 4.56 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.77 (s, 3H, MeO), 3.53 (dd, $J = 10.2, 6.6$ Hz, 1H, CH_2OBn), 3.42 (dd, $J = 10.2, 6.9$ Hz, 1H, CH_2OBn), 1.76 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.39–1.35 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 0.90 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 1H, $\text{CHD}_{\text{cycloprop}}$). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 157.6 C, 138.4 C, 134.4 C, 128.3 2xCH, 127.6 2xCH, 127.4 CH, 126.9 2xCH, 113.7 2xCH, 73.5 CH_2 , 72.4 CH_2 , 55.2 CH_3 , 21.9 CH, 20.7 CH, 13.2 CHD (t, $J = 24.5$ Hz).



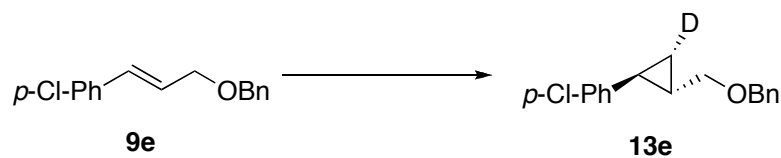
1-{(1*S,2*S**)-2-[(benzyloxy)methyl]cyclopropyl}-4-chlorobenzene (11e)**

11e was prepared according the general procedure A using **9e**. The title compound was obtained as a colorless oil (95%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.00 (m, 9H, Ph), 4.58 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.55–3.47 (m, 2H, CH_2OBn), 1.83–1.79 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.47–1.42 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 0.99–0.96 (m, 2H, $\text{CH}_2_{\text{cycloprop}}$). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 141.1 C, 138.4 C, 131.1 C, 128.4 2xCH, 128.3 2xCH, 127.6 2xCH, 127.6 CH, 127.2 2xCH, 73.2 CH_2 , 72.6 CH_2 , 22.6 CH, 20.9 CH, 14.1 CH_2 .



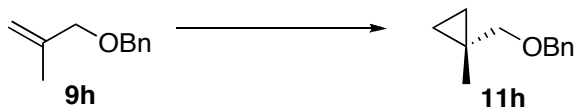
1-{(1*R, 2*R**, 3*R**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-iodocyclopropyl}-4-chlorobenzene**

12e was prepared according the general procedure B using **9e**. The title compound was obtained as a light yellow oil. **R_f** (10% diethyl ether in hexanes): 0.45. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44–7.26 (m, 8H, Ph), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ph), 4.63 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.80 (dd, *J* = 10.3, 5.7 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.63 (dd, *J* = 10.2, 7.6 Hz, 1H, CH₂OBn), 2.88 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.10 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.40–1.29 (m, 1H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 138.3 C, 138.0 C, 132.3 C, 128.7 2xCH, 128.4 2xCH, 127.9 2xCH, 127.7 CH, 127.2 2xCH, 74.2 CH₂, 73.1 CH₂, 31.4 CH, 25.6 CH, –3.5 CHI. IR (neat): 3030, 2955, 1493, 1453, 1359, 1207, 1090, 1013, 735, 697 cm^{–1}. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₇H₂₀NOI [M+NH₄]⁺: 416.0273. Found: 416.0276.



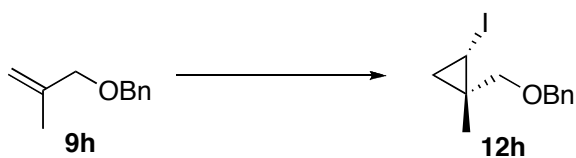
1-{(1*S, 2*S**, 3*R**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-deutero-cyclopropyl}-4-chlorobenzene (13e)**

13e was prepared according the general procedure C using **9e**. The title compound was obtained as a colorless oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.21 (m, 7H, Ph), 7.02–6.98 (m, 2H, Ph), 4.57 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.53–3.45 (m, 2H, CH₂OBn), 1.79 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.47–1.42 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 0.99–0.96 (m, 1H, CHD_{cycloprop}). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 141.1 C, 138.4 C, 131.1 C, 128.4 2xCH, 128.3 2xCH, 127.6 2xCH, 127.6 CH, 127.2 2xCH, 73.2 CH₂, 72.6 CH₂, 22.6 CH, 20.9 CH, 13.9 CHD (t, *J* = 24.5 Hz).



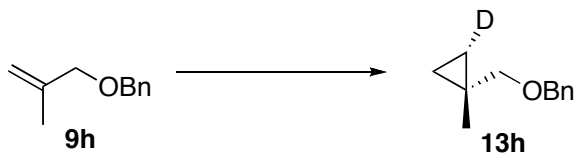
{{(1-methylcyclopropyl)methoxy}methyl}benzene (11h)

11h was prepared according the general procedure A using **9h**. The title compound was obtained as a colorless oil (95%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.31 (m, 5H, Ph), 4.59 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.30 (s, 2H, CH₂OBn), 1.21 (s, 3H, CH₃), 0.47–0.43 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 0.40–0.36 (m, 1H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 138.7 C, 128.3 2xCH, 127.5 2xCH, 127.4 CH, 78.0 CH₂, 72.6 CH₂, 21.0 CH₃, 15.7 C, 11.1 2xCH₂.



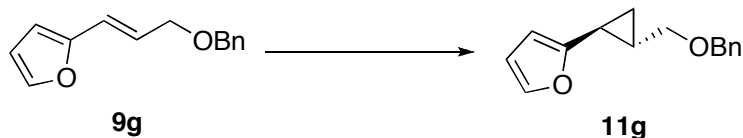
{{[1*S, 2*S**]-2-iodo-1-methylcyclopropyl}methoxy}methyl}benzene (12h)**

12h was prepared according the general procedure A using **9h**. The title compound was obtained as a light yellow oil. **R_f** (10% diethyl ether in hexanes): 0.54. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43–7.28 (m, 5H, Ph), 4.61 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.54 (dd, *J* = 30.0, 9.9 Hz, 2H, CH₂OBn), 2.46 (d, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H, CHI_{cycloprop}), 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.14 (dd, *J* = 7.7, 6.4 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 0.78 (dd, *J* = 6.0, 5.1 Hz, 1H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 138.4 C, 128.3 2xCH, 127.7 2xCH, 127.6 CH, 78.7 CH₂, 73.0 CH₂, 21.8 CH₃, 20.3 CH, 20.2 C, –4.2 CHI. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₂H₁₉NOI [M+NH₄]⁺: 320.0506 Found: 320.0500.



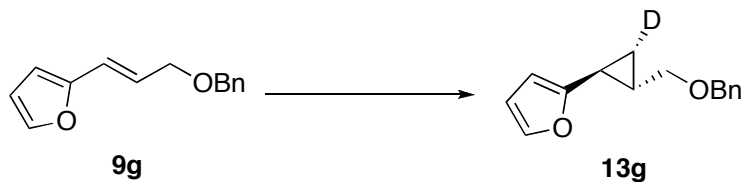
{[(1-methylcyclopropyl)methoxy]methyl}benzene (13h)

13h was prepared according the general procedure C using **9h**. The title compound was obtained as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.29 (m, 5H, Ph), 4.57 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.29 (s, 2H, CH_2OBn), 1.22 (s, 3H, CH_3), 0.43 (br, 1H, $\text{CHD}_{\text{cycloprop}}$), 0.36 (br, 2H, $\text{CH}_{2\text{cycloprop}}$). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.7 C, 128.3 2xCH, 127.5 2xCH, 127.4 CH, 77.9 CH_2 , 72.6 CH_2 , 21.0 CH_3 , 15.6 C, 11.0 CH_2 , 10.8 CHD (t, $J = 24.4$ Hz).



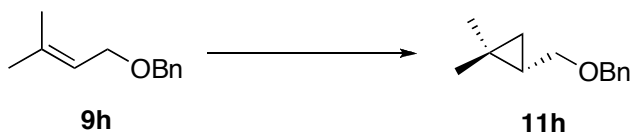
2-[(1S*,2S*)-2-[(benzyloxy)methyl]cyclopropyl]furan (11g)

11g was prepared according the general procedure A using **9g**. The title compound was obtained as a colorless oil (70%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.25 (m, 6H, Ph + furyl), 6.28 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H, furyl), 5.98 (dt, $J = 3.2, 0.7$ Hz, 1H, furyl), 4.58 (dd, $J = 14.0, 12.0$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 3.51–3.43 (m, 2H, CH_2OBn), 1.87–1.83 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.59–1.51 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.09–1.04 (m, 1H, $\text{CH}_{2\text{cycloprop}}$), 0.89–0.85 (m, 1H, $\text{CH}_{2\text{cycloprop}}$). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 155.9 C, 140.3 CH, 138.3 C, 128.3 2xCH, 127.6 2xCH, 127.5 CH, 110.1 CH, 103.6 CH, 72.7 CH_2 , 72.4 CH_2 , 20.0 CH, 14.6 CH, 11.5 CH_2 .



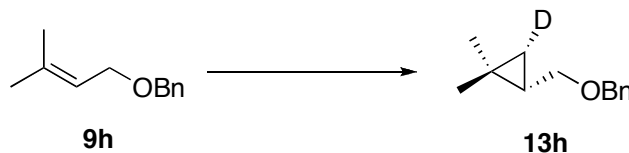
2-{{(1*S,2*S**,3*S**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-deutero-cyclopropyl}furan (13g)**

13g was prepared according the general procedure C using **9g**. The title compound was obtained as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.23 (m, 6H, Ph + furyl), 6.25 (dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, 1H, furyl), 5.96 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, furyl), 4.54 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.51–3.40 (m, 2H, CH_2OBn), 1.82 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.57–1.48 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.03 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H, $\text{CHD}_{\text{cycloprop}}$). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 156.0 C, 140.4 CH, 138.3 C, 128.3 2xCH, 127.6 2xCH, 127.5 CH, 110.2 CH, 103.6 CH, 72.7 CH_2 , 72.5 CH_2 , 20.0 CH, 14.5 CH, 11.3 CHD ($t, J = 24.5$ Hz).



{{(1*S)-2,2-dimethylcyclopropyl}methoxy}methylbenzene (11h)**

11h was prepared according the general procedure A using **9h**. The title compound was obtained as a colorless oil (95%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.27 (m, 5H, Ph), 4.54 (dd, $J = 20.1, 12.0$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 3.58 (dd, $J = 10.4, 6.7$ Hz, 1H, CH_2OBn), 3.36 (dd, $J = 10.4, 8.4$ Hz, 1H, CH_2OBn), 1.10 (s, 6H, CH_3), 0.98–0.91 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 0.51 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{cycloprop}}$), 0.13 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{cycloprop}}$). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 138.7 C, 128.3 2xCH, 127.7 2xCH, 127.4 CH, 72.5 CH_2 , 71.1 CH_2 , 27.1 CH_3 , 23.6 CH_3 , 19.8 CH, 18.2 CH_2 , 15.8 C.



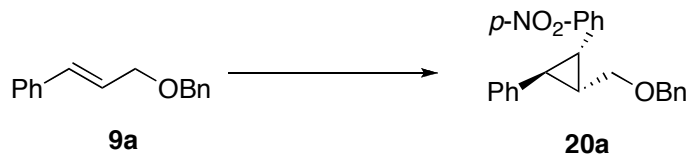
([(1*S,3*R**)-2,2-dimethyl-3-deutereo-cyclopropyl]methoxy)methylbenzene (13h)**

13h was prepared according the general procedure A using **9h**. The title compound was obtained an inseparable mixture of two diastereoisomers. Major diastereoisomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.27 (m, 5H, Ph), 4.54 (dd, $J = 20.1, 12.0$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 3.58 (dd, $J = 10.4, 6.7$ Hz, 1H, CH_2OBn), 3.36 (dd, $J = 10.4, 8.4$ Hz, 1H, CH_2OBn), 1.10 (s, 6H, CH_3), 0.98–0.91 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 0.51 (q, $J = 4.3$ Hz, 1H, $\text{CHD}_{\text{cycloprop}}$). Minor diastereoisomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.27 (m, 5H, Ph), 4.54 (dd, $J = 20.1, 12.0$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 3.58 (dd, $J = 10.4, 6.7$ Hz, 1H, CH_2OBn), 3.36 (dd, $J = 10.4, 8.4$ Hz, 1H, CH_2OBn), 1.10 (s, 6H, CH_3), 0.98–0.91 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 0.13 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, $\text{CHD}_{\text{cycloprop}}$). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 138.7 C, 128.3 2xCH, 127.7 2xCH, 127.4 CH, 72.5 CH_2 , 71.1 CH_2 , 27.1 CH_3 , 23.6 CH_3 , 19.8 CH, 17.9 CHD (t, $J = 24.5$ Hz), 15.8 C.

General procedure D. Synthesis of Negishi cross-coupling products (20a-23a)

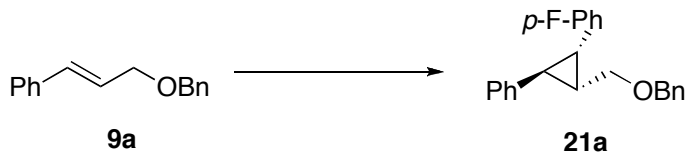
At -40°C , Et_2Zn (198 μL , 1.95 mmol) was added dropwise to a mixture of I_2 (495 mg, 1.95 mmol), Et_2O (0.4 mL, 3.9 mmol) and dichloromethane (3 mL). Once I_2 is completely consumed (few minutes), a solution of the substrate (0.446 mmol) in dichloromethane (2 mL) was added. After 5 min of stirring, a solution of CHI_3 (381 mg, 0.97 mmol) in dichloromethane (6 mL) was slowly added. After 5h of stirring at -40°C , the reaction mixture was allowed to reach rt and concentrated under reduced pressure. THF was added (10 mL). Then a solution of $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (45 mg, 0.088 mmol) in THF (2 mL) was added followed by the aryl iodide (4.4 mmol) dissolved in THF (10 mL). After 20 h of stirring at room temperature, the dark mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with Et_2O . The organic layer were gathered, washed with

saturated aqueous NaHCO₃, saturated aqueous NaCl and dried over MgSO₄. The product was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (toluene/hexane).



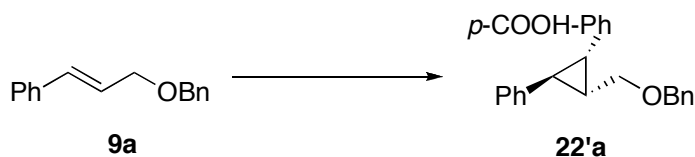
1-((1*S,2*R**,3*S**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-phenylcyclopropyl)-4-nitrobenzene (20a)**

20a was prepared according to the general procedure D from **9a** and 4-nitroiodobenzene. **20a** was recrystallized from DCM/hexane to get thin yellow needles (52%). **R_f** (33% hexane in toluene): 0.41. **Mp**: 60 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14–8.10 (m, 2H, Ph), 7.46–7.11 (m, 12H, Ph), 4.34 (dd, *J* = 41, 12 Hz, 2H, OCH₂Ph), 3.60 (dd, *J* = 10.2, 5.4 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.07 (dd, *J* = 10.1, 8.8 Hz, 1H, CH₂OBn), 2.65 (dd, *J* = 9.2, 5.7 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.44 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.11–2.01 (m, 1H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 146.3 C, 145.8 C, 140.4 C, 137.6 C, 129.6 2xCH, 128.5 2xCH, 128.2 2xCH, 127.6 2xCH, 127.6 CH, 126.3 CH, 126.1 2xCH, 123.2 2xCH, 72.7 CH₂, 68.0 CH₂, 31.5 CH, 29.4 CH, 27.0 CH. **IR** (neat): 3027, 2854, 1596, 1513, 1495, 1454, 1342, 1074, 856, 740, 698, 630 cm⁻¹. **Elemental analysis** calcd: N, 3.90; C, 76.86; H, 5.89; O, 13.35. Found: N, 3.87; C, 76.62; H, 5.87; O, 13.64.



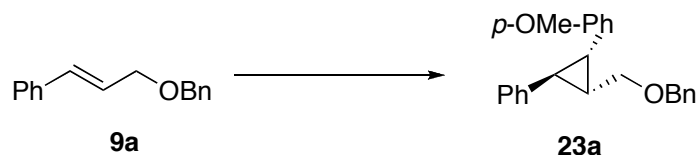
1-{(1*S,2*R**,3*S**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-phenylcyclopropyl}-4-fluorobenzene (21a)**

21a was prepared according to the general procedure D from **9a** and 4-fluoriodobenzene. The title compound was obtained as a colorless oil (56%). **R_f** (33% hexane in toluene): 0.67. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.21 (m, 12H, *p*-FPh + Ph), 7.04–7.00 (m, 2H, *p*-FPh), 4.41 (dd, *J* = 35.9, 11.9 Hz, 2H, OCH₂Ph), 3.56 (dd, *J* = 10.2, 5.7 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.18 (dd, *J* = 10.2, 8.4 Hz, 1H, CH₂OBn), 2.62 (dd, *J* = 9.0, 5.6 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.30 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.98–1.91 (m, 1H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 161.5 CF (d, *J* = 244 Hz), 141.4 C, 138.1 C, 133.6 C, 130.7 2xCH (d, *J* = 7.9 Hz), 128.4 2xCH, 128.2 2xCH, 127.5 2xCH, 127.4 CH, 126.1 2xCH, 125.9 CH, 114.8 2xCH (d, *J* = 21 Hz), 72.7 CH₂, 68.9 CH₂, 30.9 CH, 28.4 CH, 26.6 CH. **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ –118.0 (sept, *J* = 17 Hz). **IR** (neat): 3028, 2855, 1604, 1509, 1498, 1453, 1365, 1218, 1156, 1092, 1072, 1028, 839, 819, 736, 695, 679 cm^{–1}. **HRMS** (ESI) Calcd for C₂₃H₂₁OFNa [M+Na]⁺: 355.1468. Found: 355.1457.

**4-{(1*S**,2*R**,3*S**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-phenylcyclopropyl}benzoic acid (22'a)**

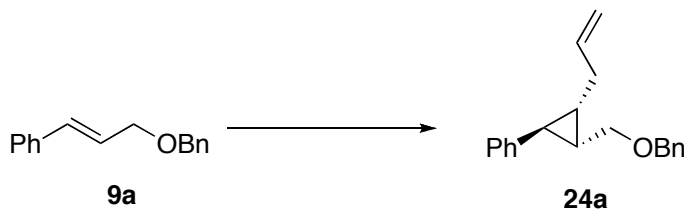
The Negishi product **22a** was prepared according to the general procedure D from **9a** and ethyl 4-iodobenzoate but we were unable to isolate the product from the homocoupling product neither by flash chromatography nor by crystallization. Thus the mixture was saponified using a solution 1:1 of MeOH and 2 N aqueous NaOH. After 2 h of stirring, the mixture was acidified with 4 N aqueous HCl (until pH = 1), the product was extracted with DCM and purified by flash chromatography (hexane/ether/acetic acid, 1:1:0.02). The solid was recrystallized in DCM / hexane to afford **22'a** as white crystals (66 mg, 42%). **R_f** (10%

MeOH in DCM): 0.55. **Mp**: 113 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, *p*-COOH-Ph), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, *p*-COOH-Ph), 7.35–7.21 (m, 8H, Ph), 7.15–7.13 (m, 2H, Ph), 4.35 (dd, *J* = 37.3, 12.0 Hz, 2H, OCH₂Ph), 3.56 (dd, *J* = 10.3, 5.7 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.23 (dd, *J* = 10.0, 8.6 Hz, 1H, CH₂OBn), 2.66 (dd, *J* = 9.1, 5.7 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.06–2.00 (m, 1H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1 C, 144.4 C, 140.9 C, 137.8 C, 130.0 2xCH, 129.1 2xCH, 128.5 2xCH, 128.3 2xCH, 127.6 2xCH, 127.5 2xCH, 126.3 2xCH, 126.2 CH, 72.7 CH₂, 68.5 CH₂, 31.8 CH, 29.2 CH, 26.8 CH. **IR** (neat): 3332, 2918, 2850, 1675, 1608, 1421, 1283, 1064, 1022, 751, 737, 696 cm⁻¹. **Elemental analysis** calcd: C, 80.40; H, 6.19; O, 13.41. Found: C, 80.68; H 5.99; O 13.33.



1-[(1*S,2*R**,3*S**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-phenylcyclopropyl]-4-methoxybenzene (23a)**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.18 (m, 12H, Ph), 6.87–6.83 (m, 2H, Ph), 3.37 (dd, *J* = 26.8, 11.9 Hz, 2H, OCH₂Ph), 3.82 (s, 2H, OMe), 3.51 (dd, *J* = 10.2, 5.9 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.26 (dd, *J* = 10.2, 8.6 Hz, 1H, CH₂OBn), 2.57 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.25 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.90–1.86 (m, 1H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 158.2 C, 141.9 C, 138.4 C, 130.3 2xCH, 129.7 C, 128.4 2xCH, 128.3 2xCH, 127.6 2xCH, 127.4 CH, 126.3 2xCH, 125.9 CH, 72.7 CH₂, 69.3 CH₂, 55.3 CH₃, 31.1 CH, 28.6 CH, 26.7 CH.

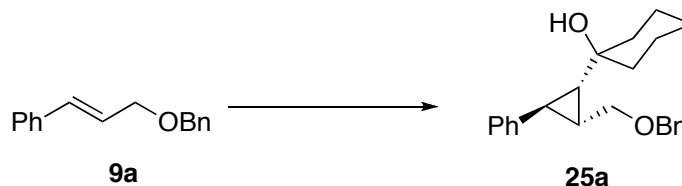


{(1*S,2*S**,3*S**)-2-allyl-3-[(benzyloxy)methyl]cyclopropyl}benzene (24a)**

At $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, Et_2Zn (198 μL , 1.95 mmol) was added dropwise to a mixture of I_2 (495 mg, 1.95 mmol), Et_2O (0.4 mL, 3.9 mmol) and dichloromethane (3 mL). Once I_2 is completely consumed (few minutes), a solution of the substrate (0.446 mmol) in dichloromethane (2 mL) was added. After 5 min of stirring, a solution of CHI_3 (381 mg, 0.97 mmol) in dichloromethane (6 mL) was slowly added. After 5h of stirring at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, DCM was removed under reduced pressure. Then THF (4 mL) was added at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solution of dry $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ in THF (2 mL) was added followed by the addition of allyl iodide (0.2 mL, 2.2 mmol). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with water. Ethylene diamine was added and the mixture was stirred at room temperature. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , saturated aqueous NaCl , dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ether, 98:2) to give 98 mg of a light yellow oil (80%). **R_f** (5% ether in hexane): 0.49. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42–7.11 (m, 10H, Ph), 6.07–5.98 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.15 (dd, $J = 17.2, 2.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.06 (dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.61 (dd, $J = 20.8, 12.0$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 3.81 (dd, $J = 10.0, 5.6$ Hz, 1H, CH_2OBn), 3.59 (dd, $J = 10.0, 7.6$ Hz, 1H, CH_2OBn), 2.43–2.38 (m, 1H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.27–2.20 (m, 1H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.72–1.64 (m, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.44–1.39 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$). **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 142.5 C, 138.3 C, 137.6 CH, 128.3 $2\times\text{CH}$, 128.2 $2\times\text{CH}$, 127.6 $2\times\text{CH}$, 127.5 CH, 125.7 $2\times\text{CH}$, 125.4 CH, 114.8 CH_2 , 72.6 CH_2 , 69.2 CH_2 , 32.4 CH_2 , 28.0 CH, 26.7 CH, 26.5 CH. **IR** (neat): 2860, 2286, 2051, 1639, 1604, 1498, 1454, 1366, 1203, 1073, 1033, 911, 744, 697, 630 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 301.1557. Found: 301.1563.

General procedure E. Synthesis of the triorganozincate reagent and its electrophilic quench (25a-40a)

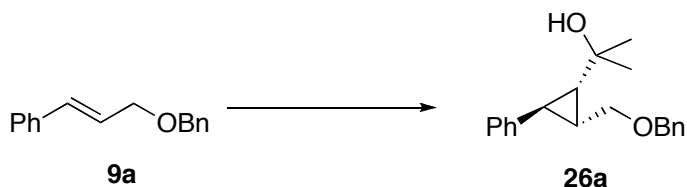
At $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, Et_2Zn (198 μL , 1.95 mmol) was added dropwise to a mixture of I_2 (495 mg, 1.95 mmol), Et_2O (0.4 mL, 3.9 mmol) and dichloromethane (3 mL). Once I_2 is completely consumed (few minutes), a solution of the substrate (0.446 mmol) in dichloromethane (2 mL) was added. After 5 min of stirring, a solution of CHI_3 (381 mg, 0.97 mmol) in dichloromethane (6 mL) was slowly added. After 5h of stirring at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, neophylMgCl (0.5 M in Et_2O , 3.565 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to reach $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred between 30 min to 1 h. Then, 2.228 mmol of freshly distilled electrophile was added. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight. The day after, the reaction was quenched with NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with Et_2O . The organic layers were gathered, washed with saturated aqueous NaCl, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography.



1-{(1*S,2*R**,3*R**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-phenylcyclopropyl}cyclohexanol (25a)**

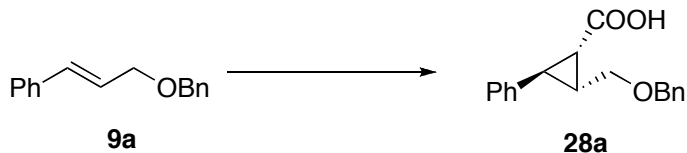
25a was prepared according to the general procedure E from **9a** and cyclohexanone. The title compound was obtained as a colorless oil (123 mg, 82%). **R_f** (50% ether in hexane): 0.53. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.09 (m, 10H), 4.58 (dd, $J = 38.8, 12.0$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.06 (dd, $J = 10.4, 6.8$ Hz, 1H, CH_2OBn), 3.77 (dd, $J = 10.4, 8.4$ Hz, 1H, CH_2OBn), 2.55 (s, 1H, OH), 2.14 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 1.81–1.78 (m, 1H), 1.69–1.47 (m, 9H), 1.37 (dd, $J = 9.4, 6.4$ Hz, 1H), 1.31–1.24 (m, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ

142.7 C, 137.6 C, 128.3 2xCH, 128.2 2xCH, 127.8 2xCH, 127.7 CH, 126.0 2xCH, 125.5 CH, 72.6 CH₂, 69.9 CH₂, 69.6 C, 39.3 CH₂, 38.3 CH₂, 37.9 CH, 26.4 CH, 25.6 CH₂, 24.9 CH, 22.0 CH₂, 21.9 CH. **IR** (neat): 3439, 3026, 2927, 2854, 1694, 1603, 1496, 1452, 1068, 1028, 961, 735, 696, 630 cm⁻¹. **Elemental analysis** calcd: C, 82.10; H, 8.39; O, 9.51. Found: C, 81.74; H, 8.65; O, 9.61.



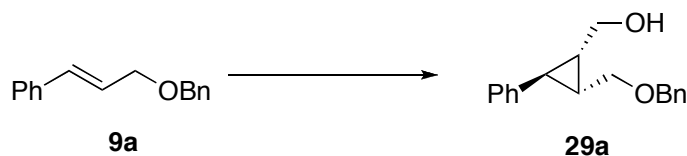
2-[(1*S,2*R**,3*R**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-phenylcyclopropyl]propan-2-ol (26a)**

26a was prepared according to the general procedure E from **9a** and acetone. The title compound was obtained as a colorless oil (100 mg, 76%). **R_f** (50% ether/hexane): 0.61. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.10 (m, 10H, Ph), 4.59 (dd, *J* = 31.4, 11.8 Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.09 (dd, *J* = 10.4, 6.4 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.79 (dd, *J* = 10.4, 8.8 Hz, 1H, CH₂OBn), 2.84 (s, 1H, OH), 2.14 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.70–1.62 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.41 (dd, *J* = 9.6, 6.4 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.37 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 142.4 C, 137.5 C, 128.4 2xCH, 128.3 2xCH, 127.8 2xCH, 127.7 CH, 125.9 2xCH, 125.6 CH, 72.7 CH₂, 69.4 CH₂, 69.4 C, 38.4 CH₃, 31.2 CH₃, 30.2 CH, 26.7 CH, 25.6 CH. **IR** (neat): 3436, 3027, 2970, 2926, 2861, 1602, 1496, 1454, 1363, 1207, 1070, 1028, 954, 734, 695 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₂₀H₂₄O₂Na [M+Na]⁺: 319.1669. Found: 319.1682.



(1*S,2*R**,3*R**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (28a)**

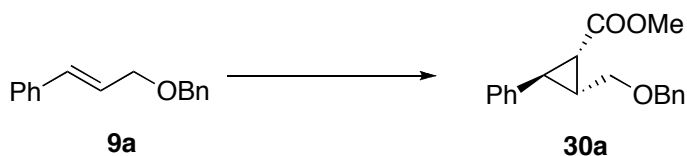
28a was prepared according to the general procedure E from **9a** and CO₂. After the formation of the zincate, a balloon of CO₂ was bubbled in the reaction mixture. The bubbling was stopped after 5 min and the reaction was stirred under CO₂ atmosphere overnight. The product **28a** was isolated as a colorless oil (88 mg, 70%). **R_f** (50% ether in hexane): 0.48. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.22 (m, 8H, Ph), 7.14–7.12 (m, 2H, Ph), 4.55 (dd, *J* = 13.6, 12 Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.00–3.96 (m, 1H, CH₂OBn), 3.81–3.77 (m, 1H, CH₂OBn), 2.67 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.18–2.14 (m, 2H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 177.7 C, 138.8 C, 138.1 C, 128.5 2xCH, 128.3 2xCH, 127.7 2xCH, 127.6 CH, 126.8 CH, 126.3 2xCH, 72.8 CH₂, 67.1 CH₂, 30.9 CH, 30.5 CH, 27.5 CH. **IR** (neat): 3029, 2862, 1693, 1445, 1221, 1176, 1092, 1028, 735, 695 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₈H₁₈O₃ [M-H]⁻: 281.1183. Found: 281.1191.



{(1*S,2*R**,3*R**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-phenylcyclopropyl}methanol (29a)**

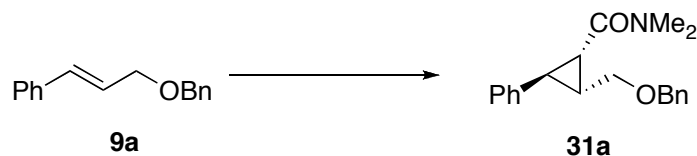
29a was prepared according to the general procedure E from **9a** and para-formaldehyde. The title compound was obtained as a colorless oil (62 mg, 52%). **R_f** (50% ether in hexane): 0.30. **¹H NMR** (300 MHz) δ 7.38–7.16 (m, 8H, Ph), 7.05–7.02 (m, 2H, Ph), 4.58 (dd, *J* = 24.0, 11.7 Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.11–4.00 (m, 2H, CH₂OBn), 3.38 (dd, *J* = 20.1, 9.9 Hz, 2H, CH₂OH), 3.19 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OH), 1.80–1.70 (m, 3H, 3xCH_{cycloprop}). **¹³C NMR**

NMR (75 MHz) δ 141.0 C, 137.2 C, 128.5 2xCH, 128.3 2xCH, 127.9 CH, 127.9 2xCH, 125.9 CH, 125.8 2xCH, 73.1 CH₂, 69.6 CH₂, 62.1 CH₂, 29.4 CH, 27.3 CH, 25.9 CH. **IR** (neat): 3420, 3026, 2863, 1603, 1497, 1454, 1363, 1202, 1115, 1066, 1028, 745, 697, 630 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₈H₂₀O₂Na [M+Na]⁺: 291.1356. Found: 291.1355.



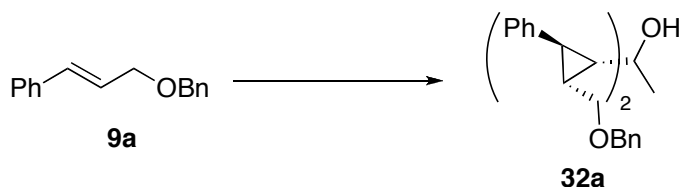
Methyl (1*R,2*S**,3*R**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-phenylcyclopropanecarboxylate (30a)**

30a was prepared according to the general procedure E from **9a** and methyl chloroformate. The title compound was obtained as a colorless oil (78 mg, 59%). **R_f** (50% ether in hexane): 0.36. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.22 (m, 8H), 7.12–7.10 (m, 2H), 4.53 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.97 (dd, *J* = 10.3, 5.8 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.76–3.3.74 (m, 4H, CH₂OBn + CH₃), 2.63 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.16 (dd, *J* = 9.1, 5.2 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.10–2.03 (m, 1H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.7 C, 139.1 C, 138.2 C, 128.4 2xCH, 128.2 2xCH, 127.6 2xCH, 127.5 CH, 126.5 CH, 126.2 2xCH, 72.7 CH₂, 67.2 CH₂, 51.8 CH₃, 30.0 CH, 29.8 CH, 27.5 CH. **IR** (neat): 3028, 2950, 2858, 1724, 1604, 1497, 1441, 1351, 1196, 1172, 1092, 909, 740, 697, 630 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₉H₂₀O₃Na [M+Na]⁺: 319.1305. Found: 319.1296.



(1*S,2*R**,3*R**)-2-[(benzyloxy)methyl]-*N,N*-dimethyl-3-phenylcyclopropane carboxamide (31a)**

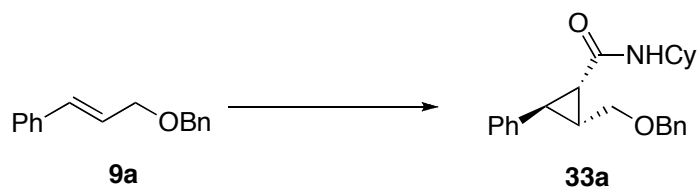
31a was prepared according to the general procedure E from **9a** and dimethylcarbamyl chloride. The title compound was obtained as a colorless oil (92 mg, 67%). **R_f** (50% ether in hexane): 0.15. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.36 (m, 7H, Ph), 7.21–7.14 (m, 3H, Ph), 4.49 (q, *J* = 11.4 Hz, 2H, OCH₂Ph), 3.91 (dd, *J* = 10.2, 5.4 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.54 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.15 (s, 3H, CH₃), 2.98 (s, 3H, CH₃), 2.78 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.17–2.13 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 2.09–2.03 (m, 1H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 169.4 C, 140.2 C, 138.4 C, 128.3 2xCH, 128.2 2xCH, 127.5 2xCH, 127.4 CH, 126.3 2xCH, 126.1 CH, 72.8 CH₂, 68.3 CH₂, 37.2 CH₃, 35.6 CH₃, 28.6 CH, 28.3 CH, 27.3 CH. **IR** (neat): 3023, 2858, 1637, 1495, 1454, 1369, 1363, 1138, 1074, 750, 697, 630 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₂₀H₂₃NO₂Na [M+Na]⁺: 332.1621. Found 332.1628. **HRMS** (ESI) Calcd for C₂₀H₂₄NO₂ [M+H]⁺: 310.1806. Found: 310.1802.



1-{(1*S,2*R**,3*R**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-phenylcyclopropyl}-1-{(1*S**,2*R**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-phenylcyclopropyl}ethanol (32a)**

32a was prepared according to the general procedure E from **9a** and acetylchloride. The title compound was obtained as a colorless oil (65%). **R_f** (50% ether in hexane): 0.60. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.03 (m, 20H), 4.53 (dd, *J* = 17.4, 11.7 Hz, 4H, OCH₂Ph),

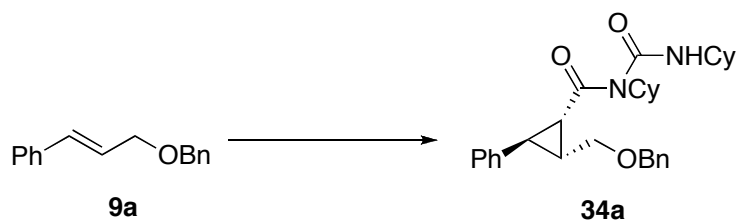
4.04 (dd, $J = 10.2, 6.3$ Hz, 2H, CH_2OBn), 3.80 (t, $J = 9.3$ Hz, 2H, CH_2OBn), 3.64 (s, 1H), 2.16 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.81 (dd, $J = 9.3, 6.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.62–1.54 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.26 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 142.5 2xC, 138.0 2xC, 128.3 4xCH, 128.3 4xCH, 127.9 4xCH, 127.6 2xCH, 126.0 4xCH, 125.6 2xCH, 72.7 2xCH₂, 70.9 2xCH₂, 69.7 C, 38.3 CH₃, 29.2 2xCH, 27.6 2xCH, 26.1 2xCH. **IR** (neat): 3439, 3026, 2973, 2926, 2856, 1603, 1497, 1454, 1364, 1206, 1114, 1069, 1028, 933, 909, 746, 734, 696 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 541.2713. Found 541.2695.



(1*S,2*R**,3*R**)-2-[(benzyloxy)methyl]-*N*-cyclohexyl-3-phenylcyclopropane carboxamide (33a)**

33a was prepared according to the general procedure E from **9a** and cyclohexyl isocyanate. The title compound was obtained as a colorless oil (98 mg, 61%). **R_f** (50% ether in hexane): 0.39. **Mp**: 107°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.09 (m, 10H, Ph), 5.62 (d, $J = 8$ Hz, 1H, *NH*), 4.50 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 3.98 (dd, $J = 10.4, 5.6$ Hz, 1H, CH_2OBn), 3.87–3.77 (m, 2H, *N*-CH + CH_2OBn), 2.67 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 2.00–1.91 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$ + $\text{CH}_{\text{cyclohexyle}}$), 1.83 (dd, $J = 8.0, 5.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.75–1.70 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{cyclohexyle}}$), 1.66–1.61 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclohexyle}}$), 1.45–1.32 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{cyclohexyle}}$), 1.23–1.09 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{cyclohexyle}}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.4 C, 140.1 C, 138.3 C, 128.3 2xCH, 128.3 2xCH, 127.7 2xCH, 127.4 CH, 126.2 CH, 126.1 2xCH, 72.8 CH₂, 67.6 CH₂, 48.4 CH, 33.1 CH₂, 30.5 CH, 29.2 CH, 27.7 CH, 25.4 2xCH₂, 24.7 2xCH₂. **IR** (neat): 3332, 2926, 2854, 1628, 1531, 1499, 1451, 1356, 1249, 1220, 1096,

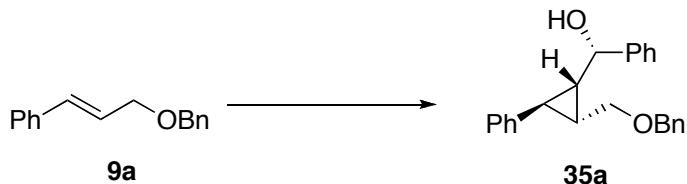
1070, 1027, 754, 740, 705, 695 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 364.2271. Found 364.2274. **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 386.2091. Found 386.2095.



(1*S,2*R**,3*R**)-2-(benzyloxymethyl)-*N*-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylcarbamoyl)-3-phenylcyclopropanecarboxamide (34a)**

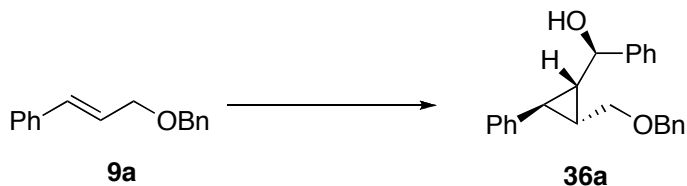
34a was prepared according to the general procedure E from **9a** and cyclohexyl isocyanate. The title compound was obtained as a colorless oil.

R_f (50% ether in hexane): 0.68. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.18 (m, 8H, Ph), 7.06 (d, J = 7.16 Hz, 2H, Ph), 4.42 (dd, J = 18.0, 10.5 Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.29–4.21 (m, 1H, $\text{HCN}(\text{CO})_2$), 4.10 (dd, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H, CH_2OBn), 3.60–3.50 (m, 1H, HCNHCO), 3.47 (t, J = 10.3 Hz, 1H, CH_2OBn), 2.93 (t, J = 5.4 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 2.10 (dd, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 1.95–1.50 (m, 14H, CH_2 + $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.45–0.87 (m, 9H, CH_2), 0.61–0.51 (m, 1H, CH_2). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 166.8 C, 154.0 C, 139.0 C, 126.9 C, 128.7 2xCH, 128.4 2xCH, 128.3 2xCH, 128.2 CH, 126.4 CH, 126.3 2xCH, 73.7 CH_2 , 68.8 CH_2 , 54.4 CH, 49.9 CH, 32.2 CH_2 , 32.1 CH_2 , 32.0 CH_2 , 30.8 CH, 29.4 CH, 29.0 CH_2 , 28.5 CH, 26.0 2x CH_2 , 25.3 CH_2 , 25.2 CH_2 , 24.8 CH_2 , 24.7 CH_2 . **IR** (neat): 3304, 3039, 2923, 2850, 1698, 1642, 1532, 1450, 1340, 1292, 1225, 1071, 1032, 745, 694 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 489.3112. Found 489.3119. **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 511.2935. Found: 511.2931.



(*R*^{*})-{(1*S*^{*},2*R*^{*},3*R*^{*})-2-[(benzyloxy)methyl]-3-phenylcyclopropyl}(phenyl)methanol (35a)

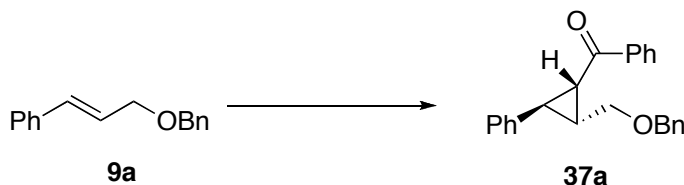
35a was prepared according to the general procedure E from **9a** and benzaldehyde. The title compound was obtained as white needles (79 mg, 52%). **R_f** (50% ether/hexane): 0.45. **Mp**: 76 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47–7.13 (m, 13H), 7.10–6.96 (m, 2H), 4.70–4.59 (dd, *J* = 19.1, 11.6 Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.52–4.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, CHOH), 4.21 (s, 1H, OH), 4.16 (dd, *J* = 10.2, 5.4 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.54 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H, CH₂OBn), 2.04 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.83–1.77 (m, 2H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 142.8 C, 140.4 C, 137.0 C, 128.6 2xCH, 128.3 2xCH, 128.2 2xCH, 128.0 2xCH, 128.0 CH, 127.1 2xCH, 126.1 CH, 126.0 2xCH, 125.6 CH, 73.6 CH, 73.3 CH₂, 70.2 CH₂, 35.3 CH, 28.2 CH, 25.7 C. **IR** (neat): 3443, 3027, 2989, 2869, 1602, 1495, 1451, 1366, 1197, 1117, 1061, 1027, 1002, 742, 696 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₂₄H₂₄O₂ [M+Na]⁺: 367.1669. Found: 367.1653.



(*S*^{*})-{(1*S*^{*},2*R*^{*},3*R*^{*})-2-[(benzyloxy)methyl]-3-phenylcyclopropyl}(phenyl)methanol (36a)

36a was prepared from **9a** (200mg, 0.891 mmol) and benzaldehyde. According to a slightly modified general procedure E. After addition of the benzaldehyde, the reaction was

stirred for only 2 h and quenched as previously described. The title compound was obtained as a colorless oil (65 mg, 22%). **Rf** (50% ether in hexane): 0.40. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45–7.08 (m, 15H, Ph), 4.72 (dd, *J* = 7.2, 4.5 Hz, 1H, PhCHOH), 4.52 (dd, *J* = 14.1, 12 Hz, 2H, OCH₂Ph), 3.80 (dd, *J* = 10.2, 5.7 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.59 (dd, *J* = 10.5, 7.2 Hz, 1H, CH₂OBn), 2.39 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, OH), 2.16 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.80–1.68 (m, 2H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 143.9 C, 141.5 C, 137.8 C, 128.3 4xCH, 127.7 2xCH, 127.6 CH, 127.4 CH, 126.1 2xCH, 126.0 2xCH, 125.8 CH, 72.7 CH, 72.6 CH₂, 69.0 CH₂, 34.6 CH, 27.0 CH, 26.6 CH. **IR** (neat): 3386, 3027, 2922, 2855, 1602, 1496, 1453, 1364, 1204, 1072, 1027, 742, 696, 631 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₂₄H₂₄O₂ [M+Na]⁺: 367.1669. Found: 367.1653.



{(1*S,2*R**,3*R**)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-phenylcyclopropyl}(phenyl)methanone (37a)**

33a was prepared according to the general procedure E from **9a** and benzaldehyde. The title compound was obtained as light yellow oil in 33% yield. An oxidation using IBX in DMSO or PCC in DCM can be conducted by the respective addition of these reagents to the previous reaction mixture after the work-up and concentration of the solvents. The title compound can then be obtained in up to 54% yield. **Rf** (50% ether in hexane): 0.59. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08–8.06 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H, Ph), 7.61–7.06 (m, 13H Ph), 4.38 (dd, *J* = 17.8, 11.6 Hz, 2H, OCH₂Ph), 3.98 (dd, *J* = 10.3, 5.3 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.61 (dd, *J* = 10.3, 9.0 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.11 (dd, *J* = 9.0, 5.1 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 3.04 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.45–2.38 (m, 1H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ

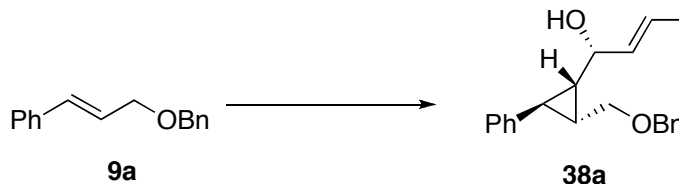
196.9 C, 139.7 C, 138.3 C, 138.1 C, 132.7 2xCH, 128.5 2xCH, 128.2 2xCH, 128.2 2xCH, 127.6 2xCH, 127.4 CH, 126.6 CH, 126.4 2xCH, 72.9 CH₂, 66.9 CH₂, 33.2 CH, 33.1 CH, 30.1 CH. **IR** (neat): 3442, 2976, 2870, 1740, 1697, 1668, 1598, 1581, 1494, 1448, 1351, 1581, 1494, 1448, 1351, 1315, 1239, 1176, 1089, 1068, 1022, 961, 748, 696 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₂₄H₂₂O₂ [M+Na]⁺: 365.1512. Found: 365.1507.

Graph 2: Kinetic study of the oxidation reaction :

A mixture 1:1 of the two diastereoisomers (**35a** and **36a**) was diluted in dichloromethane. The iodozinc alkoxyde was formed using one equivalent of iodoethylzinc. The alkylzinc reagent was formed by adding two equivalents of neophyl Grignard and 5 equivalents of benzaldehyde were added. Aliquots were taken and the relative quantities of **19a**, **19b** and **20** were monitored by ¹H NMR.

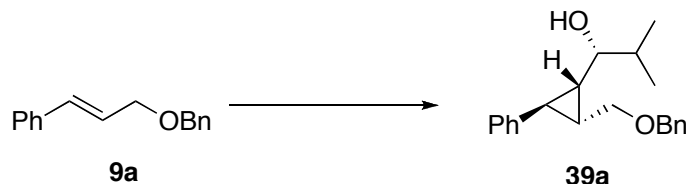
The following data were obtained:

time (h)	35a:(35a+36a+37a)	36a:(35a+36a+37a)	37a:(35a+36a+37a)
0	0.50	0.50	-
3,5	0.46	0.38	0.17
5	0.45	0.34	0.23
6,5	0.45	0.30	0.25
8	0.45	0.26	0.30
8,5	0.44	0.25	0.32
10	0.44	0.20	0.37



(2E)-1-(S*)-1-((1S*,2R*,3R*)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-phenylcyclopropyl)but-2-en-1-ol (38a)

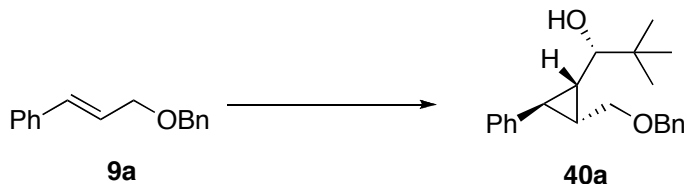
38a was prepared according to the general procedure E from **9a** and crotonaldehyde. The title compound was obtained as a colorless oil (74 mg, 53%). **R_f** (50% ether/hexane): 0.44. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.16 (m, 8H, Ph), 7.04–7.01 (m, 2H, Ph), 5.78–5.60 (m, 2H, CH=CH), 4.57 (dd, *J* = 17.1, 11.7 Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.07 (dd, *J* = 10.3, 5.6 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.84 (dd, *J* = 9.6, 5.1 Hz, 1H, CHOH), 3.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, OH), 3.40 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 1.82–1.61 (m, 6H, CH₃+CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 140.9 C, 137.1 C, 131.8 CH, 128.5 2xCH, 128.3 2xCH, 127.9 2xCH, 127.9 CH, 126.4 CH, 125.9 2xCH, 125.9 CH, 73.1 CH₂, 72.4 CH, 70.1 CH₂, 33.8 CH, 27.5 CH, 26.0 CH, 17.7 CH₃. **IR** (neat): 3555, 2977, 2869, 1723, 1603, 1497, 1453, 1365, 1247, 1167, 1125, 1069, 1027, 967, 747, 698, 630 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₂₁H₂₄O₂ [M+Na]⁺: 331.1669. Found: 331.1658.



(S*) 1-((1S*,2R*,3R*)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-phenylcyclopropyl)-2-methylpropan-1-ol (39a)

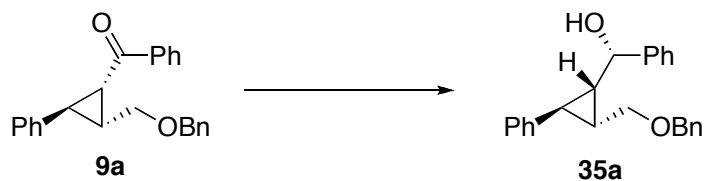
39a was prepared according to the general procedure E from **9a** and isobutyraldehyde. The title compound was obtained as a colorless oil (87 mg, 63%). **R_f** (50% ether/hexane):

0.67. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.13 (m, 8H), 7.02–6.99 (m, 2H), 4.58 (d, J = 1.2 Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.04 (dd, J = 10.5, 5.0 Hz, 1H, CH_2OBn), 3.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H, OH), 3.36 (t, J = 10.5 Hz, 1H, CH_2OBn), 3.10 (dd, J = 9.9, 7.2 Hz, 1H, CHOH), 1.84 (sex, J = 6.6 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.75–1.66 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.52–1.46 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.9 C, 137.1 C, 128.4 2xCH, 128.3 2xCH, 127.8 CH, 127.8 2xCH, 125.8 CH, 125.6 2xCH, 76.9 CH_2 , 73.0 CH_2 , 69.9 CH, 33.9 CH, 32.5 CH, 28.2 CH, 24.7 CH, 19.0 CH_3 , 18.4 CH_3 . IR (neat): 3470, 3027, 2956, 2869, 2326, 1699, 1604, 1498, 1455, 1065, 1029, 750, 698, 630 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 333.1825. Found: 333.1718.



(*S*^{*})-1-[(1*S*^{*},2*R*^{*},3*R*^{*})-2-[(benzyloxy)methyl]-3-phenylcyclopropyl]-2,2-dimethylpropan-1-ol (40a)

40a was prepared according to the general procedure E from **9a** and pivaldehyde. The title compound was obtained as a colorless oil (98 mg, 68%). **R_f** (20% ether in hexane): 0.46. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.17 (m, 8H, Ph), 7.04–7.02 (m, 2H, Ph), 4.62 (d, J = 1.6 Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.06 (q, J = 5.2 Hz, 1H, CH_2OBn), 3.76 (s, 1H, OH), 3.41 (t, J = 10.3 Hz, 1H, CH_2OBn), 3.10 (d, J = 10.0 Hz, 1H, CHOH), 1.81–1.74 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.65–1.61 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 0.99 (s, 9H, *t*Bu). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.2 C, 137.2 C, 128.4 2xCH, 128.3 2xCH, 127.8 2xCH, 127.8 CH, 125.8 CH, 125.5 2xCH, 79.2 CH, 73.0 CH_2 , 69.8 CH_2 , 35.0 C, 30.7 CH, 28.9 CH, 26.0 CH_3 , 24.7 CH. IR (neat): 3479, 2953, 2866, 1604, 1497, 1479, 1455, 1361, 1117, 1063, 1008, 750, 697, 619 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 347.1982. Found 347.1984.



**(S*)-{(1S*,2R*,3R*)-2-[(benzyloxy)methyl]-3-phenylcyclopropyl}(phenyl)methanol
(35a)**

To a solution of **37a** (35 mg, 0.1 mmol) in 2 ml of DCM at -78°C , DIBAL-H (36 μL , 0.2 mmol) was added. After 1 h of stirring, the reaction was allowed to reach rt. The reaction mixture was quenched with MeOH. A saturated solution of Rochelle's salt was added and the mixture was stirred overnight at rt. The aqueous layer was extracted with DCM. The organic layers were gathered, wash with brine and dry over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the product was purified with flash chromatography to afford the title compound in quantitative yield.

General procedure F. Enantioselective formation of the 1,2,3-substituted cyclopropanes (63a-p, 64h).

In a 10 ml round bottom flask at 0°C , a solution of allylic alcohol (0.50 mmol) in 2 ml of dichloromethane was added to Et_2Zn (50 μL , 0.49 mmol). A gas evolution was observed. After 5 min, a solution of dioxaborolane (162 mg, 0.60 mmol) in 3 ml of dichloromethane was added. The reaction mixture was stirred 5 min at 0°C . In a 50 ml round bottom flask at -40°C , neat Et_2Zn (220 μL , 2.15 mmol) was added dropwise to a mixture of I_2 (533 mg, 2.10 mmol), Et_2O (0.43 mL, 4.14 mmol) and dichloromethane (2 mL). Once I_2 was completely consumed, the reaction mixture was cooled down to -78°C and a solution of CHI_3 (415 mg, 1.05 mmol) in dichloromethane (6 mL) was slowly added to the IZnEt solution. The mixture was stirred at -78°C for 5 min. The alkoxide solution was quickly cannulated over the carbenoid solution and the reaction mixture was allowed to reach -40°C (cryostat bath). The reaction mixture was stirred 24 h at this temperature. The reaction

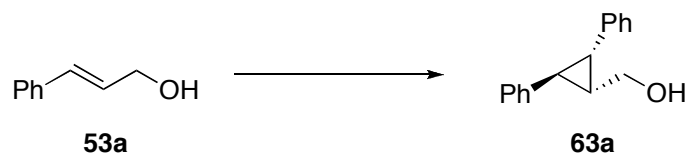
mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with Et_2O . The organic layers were gathered and dried over MgSO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. In the case of low molecular weight compounds care should be taken to avoid the loss of the volatile borinate. The residue was taken up in 2 ml of degazed THF and added to a sealed tube containing $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29 mg, 0.025 mmol) in 0.5 ml of THF. Then 1 ml of KOH (3 N in degazed water) was added followed by the desired electrophile partner (0.99 mmol). The RM was heated at 65 °C overnight (16 h). After cooling down, water was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with Et_2O . The combined organic layers were dried over MgSO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the residue was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography (unless otherwise stated the elution was done with 15% Et_2O in hexanes).

As Et_2Zn and EtZnI are known to react with the dioxaborolane **1**, extreme care should be taken for the measurement of quantities and the purity of the compounds to achieve high enantioselectivity. Good stirring is also required.

General procedure G. Formation of 1,2,3-substituted cyclopropanes (63a-p, 68h-79h) in racemic form.

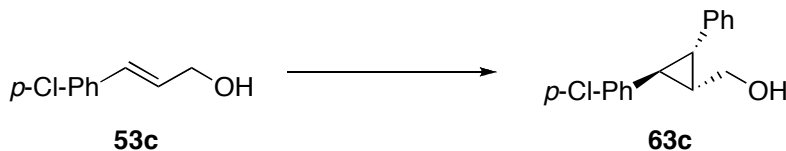
In a 10 ml round bottom flask at 0 °C, a solution of allylic alcohol (0.50 mmol) in 2 ml of dichloromethane was added to Et_2Zn (50 μL , 0.49 mmol). A gas evolution was observed. After 5 min, $\text{B}(\text{OMe})_3$ (67 μL , 0.60 mmol) was added. The RM was stirred 5 min at 0 °C and cooled down to -20 °C. In a 50 ml round bottom flask at -20 °C, neat Et_2Zn (220 μL , 2.15 mmol) was added dropwise to a mixture of I_2 (533 mg, 2.10 mmol), Et_2O (0.43 mL, 4.14 mmol) and dichloromethane (2 mL). Once I_2 was completely consumed, a solution of CHI_3 (415 mg, 1.05 mmol) in dichloromethane (6 mL) was added dropwise. The solution of alkoxide was added via cannula. The reaction mixture was stirred overnight at -20 °C. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous layer was

extracted with Et₂O. The organic layers were gathered and dried over MgSO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was taken up in 2 ml of degazed THF and added to a sealed tube containing Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0.025 mmol) in 0.5 ml of THF. Then KOH (1 ml, 3 N in degazed water) was added followed by iodobenzene (110 μ L, 0.99 mmol). The reaction mixture was heated at 65 °C overnight (16 h). After cooling down, KOH (5 ml, 5 N in water) was added. The aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over MgSO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography.



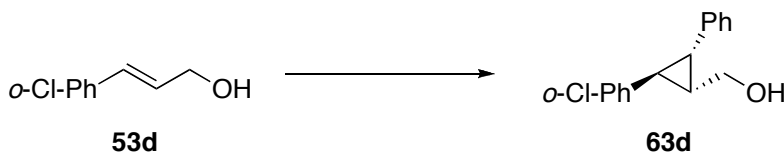
[(2*R*,3*R*)-2,3-diphenylcyclopropyl]methanol (63a)

The product was prepared according to general procedure F using **53a** (0.5 mmol, 67 mg) and PhI. The title compound was obtained as a light yellow oil (66 mg, 59%). The ee (92%) was determined by SFC analysis (Chiralpak OJ-H 25 cm, 10% MeOH/CO₂, 3 mL/min, 150 bar, t_r (maj) = 7.0 min, t_r (min) = 8.3 min). **R_f** (50% diethylether in hexanes): 0.36. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.31 (m, 6H, Ph), 7.27–7.20 (m, 4H, Ph), 3.37 (dd, J = 11.7, 6.2 Hz, 1H, CH₂OH), 3.51 (dd, J = 11.7, 8.2 Hz, 1H, CH₂OH), 2.64 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.44 (t, J = 5.4 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.96–1.88 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 1.36 (br, 1H, OH). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 141.4 C, 137.4 C, 128.7 2xCH, 128.4 2xCH, 128.3 2xCH, 126.4 CH, 126.2 2xCH, 125.9 CH, 62.0 CH₂, 31.5 CH, 31.1 CH, 26.3 CH. **IR** (neat): 3331, 3025, 2922, 2854, 1601, 1496, 1447, 1377, 1214, 1071, 1029, 967, 911, 751, 697, 630, 599 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₆H₁₆O [M+Na]⁺: 247.1093. Found: 245.1085. [α]_D²⁰ = –159 (c = 0.28, acetone).



[(1*S*,2*S*,3*S*)-2-(4-chlorophenyl)-3-phenylcyclopropyl]methanol (63c)

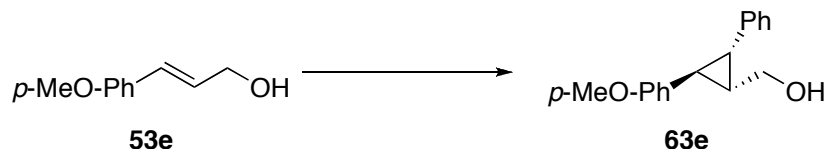
The product was prepared according to general procedure F using **53c** (0.5 mmol, 85 mg) and PhI. After dihydroxylation of the unreacted **53c** using OsO₄ (0.1 ml, 0.05 M in water, 0.005 mmol) and NMO (1 ml, 50 %w in water) in acetone/water (1:1), the title compound was obtained as a white solid (75 mg, 58%). The ee (94%) was determined by SFC analysis (Chiralpak OJ-H 25 cm, 7% MeOH/CO₂, 3 mL/min, 150 bar, *t_r* (maj) = 15.4 min, *t_r* (min) = 17.6 min). **Mp**: 52–54 °C. **Rf** (50% diethylether in hexanes): 0.31. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.23 (m, 7H, Ph), 7.16–7.13 (m, 2H, Ph), 3.63 (dd, *J* = 11.7, 6.4 Hz, 1H, CH₂OH), 3.49 (dd, *J* = 11.7, 8.0 Hz, 1H, CH₂OH), 2.59 (dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.39 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.89–1.82 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 1.46 (br, 1H, OH). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 140.0 C, 137.1 C, 131.5 C, 128.7 2xCH, 128.5 2xCH, 128.4 2xCH, 127.6 2xCH, 126.6 CH, 61.8 CH₂, 31.6 CH, 31.1 CH, 25.8 CH. **IR** (neat): 3314, 3023, 2924, 1602, 1493, 1445, 1398, 1211, 1089, 1042, 1027, 1013, 966, 912, 828, 793, 738, 699, 677, 631 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₆H₁₅OCl [M+Na]⁺: 281.0704. Found: 281.0715. [**α**]_D²⁰ = –163 (*c* = 0.30, acetone).



[(1*S*,2*S*,3*S*)-2-(2-chlorophenyl)-3-phenylcyclopropyl]methanol (63d)

The product was prepared according to general procedure F using **53d** (0.5 mmol, 85 mg) and PhI. The title compound was obtained as a light yellow oil (76 mg, 59%). The ee (91%)

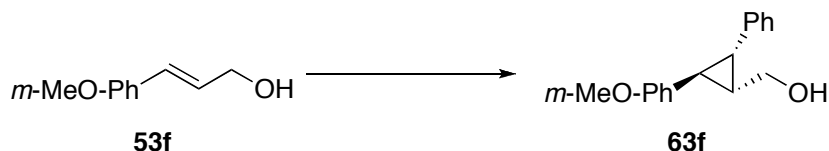
was determined by SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 10% MeOH/CO₂, 3 mL/min, 150 bar, t_r (min) = 9.8 min, t_r (maj) = 16.6 min). **Mp**: 73–75°C. **Rf** (50% ether in hexanes): 0.33. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42–7.15 (m, 9H, Ph), 3.69 (dd, J = 11.5, 6.4 Hz, 1H, CH₂OH), 3.51 (dd, J = 11.5, 8.2 Hz, 1H, CH₂OH), 2.69 (t, J = 5.7 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.64 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.91–1.84 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 1.34 (br, 1H, OH). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 138.6 C, 137.1 C, 135.2 C, 129.2 CH, 128.8 2xCH, 128.4 2xCH, 127.4 CH, 127.2 CH, 126.9 CH, 126.6 CH, 62.2 CH₂, 30.2 CH, 29.9 CH, 24.2 CH. **IR** (neat): 3340, 3059, 3024, 2874, 1601, 1497, 1481, 1441, 1211, 1128, 1081, 1035, 965, 749, 698, 630, 603 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₆H₁₅OCl [M+Na]⁺: 281.0704. Found: 281.0703. $[\alpha]_D^{20}$ = –102 (c = 0.28, acetone).



[(1*S*,2*S*,3*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-3-phenylcyclopropyl]methanol (63e) :

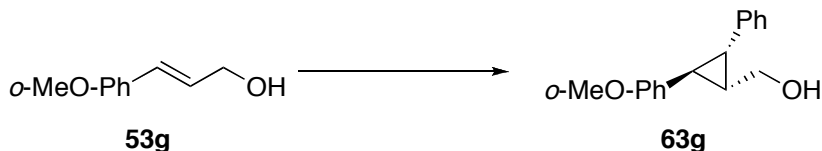
The product was prepared according to general procedure F using **53e** (0.5 mmol, 82 mg) and PhI. After dihydroxylation of the unreacted **53e** using OsO₄ (0.1 ml, 0.05 M in water, 0.005 mmol) and NMO (1 ml, 50 %w in water) in acetone/water (1 : 1), the title compound was obtained as a colorless oil (75 mg, 59%). The ee (88%) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH/CO₂, 3 mL/min, 150 bar, rt: t_r (min) = 8.8 min, t_r (maj) = 11.2 min). **Rf** (50% diethylether in hexane): 0.26. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.31 (m, 4H, Ph), 7.28–7.25 (m, 1H, Ph), 7.18–7.15 (m, 2H, Ph), 6.89–6.86 (m, 2H, Ph), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.63 (dd, J = 11.6, 6.4 Hz, 1H, CH₂OH), 3.50 (dd, J = 11.6, 8.4 Hz, 1H, CH₂OH), 2.57 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.40 (t, J = 5.4 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.87–1.82 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 1.17 (br, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 157.9 C, 137.6 C, 133.4 C, 128.7 2xCH, 128.3 2xCH, 127.4 2xCH, 126.3 CH, 113.8

2xCH, 61.6 CH₂, 55.2 CH₃, 31.1 CH, 30.7 CH, 25.6 CH. **IR** (neat): 3351, 3000, 2929, 2834, 1611, 1581, 1514, 1497, 1463, 1442, 1292, 1244, 1178, 1107, 1082, 1031, 912, 834, 807, 738, 700, 631 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₇H₁₈O₂ [M+Na]⁺: 277.1199. Found: 277.1206. $[\alpha]_D^{20} = -154$ ($c = 0.33$, acetone).



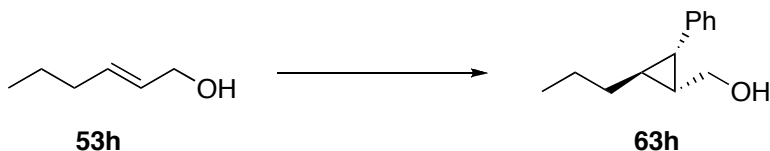
[(1*S*,2*S*,3*S*)-2-(3-methoxyphenyl)-3-phenylcyclopropyl]methanol (63f)

The product was prepared according to general procedure F using **53f** (0.5 mmol, 82 mg) and PhI. The title compound was obtained as a colorless oil (56 mg, 49%). The ee (89%) was determined by SFC analysis (Chiralpak OJ-H 25 cm, 5% MeOH/CO₂, 3 mL/min, 200 bar, t_r (maj) = 11.1 min, t_r (min) = 12.7 min). **Rf** (50% ether in hexanes): 0.24. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32–7.18 (m, 6H, Ph), 6.80–6.72 (m, 3H, Ph), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.67–3.62 (m, 1H, CH₂OH), 3.46 (dd, $J = 11.6, 8.4$ Hz, 1H, CH₂OH), 2.60 (dd, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.38 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.91–1.83 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 1.16 (br, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 159.8 C, 143.2 C, 137.4 C, 129.5 CH, 128.7 2xCH, 128.5 2xCH, 126.6 CH, 118.6 CH, 112.1 CH, 111.3 CH, 62.1 CH₂, 55.2 CH₃, 31.6 CH, 31.2 CH, 26.4 CH. **IR** (neat): 3376, 2929, 2245, 1600, 1581, 1492, 1465, 1351, 1314, 1289, 1258, 1196, 1152, 1044, 909, 774, 731, 696, 647, 631 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₇H₁₈O₂ [M+Na]⁺: 277.1199. Found: 277.1209. $[\alpha]_D^{20} = -204$ ($c = 0.08$, acetone).



[(1*S*,2*S*,3*S*)-2-(2-methoxyphenyl)-3-phenylcyclopropyl]methanol (63g)

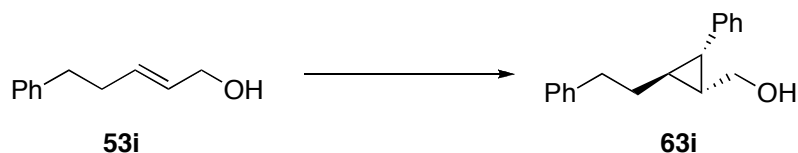
The product was prepared according to general procedure F using **53g** (0.5 mmol, 82 mg) and PhI. The title compound was obtained as a off-white solid (56 mg, 49%). The ee (83%) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 10% MeOH/CO₂, 3 mL/min, 180 bar, t_r (maj) = 9.7 min, t_r (min) = 6.9 min). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.30 (m, 5H, Ph), 7.27–7.22 (m, 1H, Ph), 7.14–7.12 (m, 1H, Ph), 6.97–6.89 (m, 2H, Ph), 3.90 (s, 3H, MeO), 3.66 (dd, J = 11.3, 6.8 Hz, 1H, CH₂OH), 3.36 (dd, 11.3, 8.2 Hz, 1H, CH₂OH), 2.70 (dd, J = 9.2, 6.1 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.55 (t, J = 5.7 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.1 (br, 1H, OH), 1.77–1.67 (m, 1H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 158.1 C, 138.0 C, 129.3 C, 129.0 2xCH, 128.2 2xCH, 127.3 CH, 126.6 CH, 126.3 CH, 120.6 CH, 110.0 CH, 62.6 CH₂, 55.3 CH₃, 29.7 CH, 29.1 CH, 21.7 CH. **IR** (neat): 3232, 3060, 3026, 2996, 2931, 2875, 2834, 1600, 1494, 1241, 1026, 742 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₇H₁₈O₂ [M+Na]⁺: 277.1199. Found: 277.1200. $[\alpha]_D^{20}$ = -148 (c = 0.41, acetone).



[(1*R*,2*S*,3*S*)-2-phenyl-3-propylcyclopropyl]methanol (63h) :

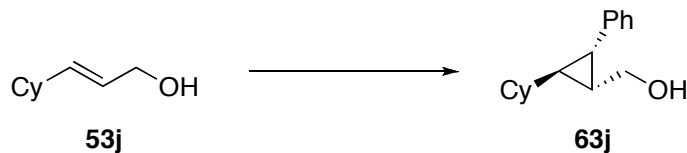
The product was prepared according to general procedure F using **53h** (0.5 mmol, 59 μ L) and PhI. The title compound was obtained as a light yellow oil (48 mg, 51%). The ee (94%) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH/CO₂, 3 mL/min, 150 bar, t_r (min) = 3.2 min, t_r (maj) = 6.7 min). **R_f** (50% diethylether in hexanes): 0.34. **¹H**

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28–7.14 (m, 5H, Ph), 3.46 (dd, J = 11.7, 6.1 Hz, 1H, CH₂OH), 3.27 (dd, J = 11.6, 8.0 Hz, 1H, CH₂OH), 2.00 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.52–1.37 (m, 5H, CH₂-CH₂+OH), 1.28–1.22 (m, 2H, CH_{cycloprop}), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 138.6 C, 128.6 2xCH, 128.2 2xCH, 126.0 CH, 62.3 CH₂, 35.5 CH₂, 28.5 CH, 28.1 CH₃, 22.5 CH₂, 21.7 CH, 13.9 CH. **IR** (neat): 3304, 3000, 2923, 2871, 1601, 1515, 1497, 1445, 1246, 1176, 1105, 1080, 1026, 781, 735, 698, 615 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₃H₁₈O [M+Na]⁺: 213.1250. Found: 213.1258. $[\alpha]_D^{20}$ = -111 (c = 0.38, acetone).



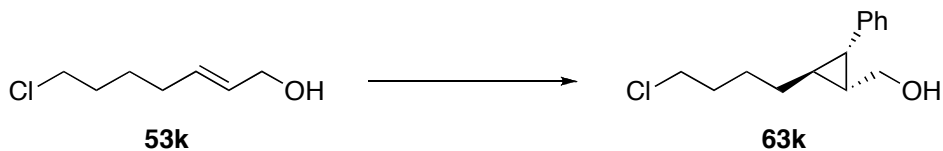
[(1*R*,2*S*,3*S*)-2-phenyl-3-(2-phenylethyl)cyclopropyl]methanol (63i):

The product was prepared according to general procedure F using **53i** (0.5 mmol, 82 mg) and PhI. The title compound was obtained as a light yellow oil (100 mg, 79%) contaminated with ~10% of the corresponding disubstituted cyclopropane. The ee (91%) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 30% MeOH/CO₂, 3 mL/min, 150 bar, t_r (min) = 3.1 min, t_r (maj) = 8.3 min). **Rf** (50% diethylether in hexanes): 0.26. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32–7.18 (m, 10H, Ph), 3.45 (dd, J = 11.7, 6.1 Hz, 1H, CH₂OH), 3.28 (dd, J = 11.7, 8.0 Hz, 1H, CH₂OH), 2.85–2.75 (m, 2H, CH₂Ph), 2.06 (dd, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.78 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 2H, CH₂-CH₂Ph), 1.32–1.25 (m, 2H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 141.9 C, 138.3 C, 128.6 2xCH, 128.4 2xCH, 128.3 2xCH, 128.2 2xCH, 126.0 CH, 125.8 CH, 62.1 CH₂, 35.6 CH₂, 35.2 CH₂, 28.7 CH, 28.0 CH, 21.5 CH. **IR** (neat): 3328, 3059, 3024, 2920, 2853, 1602, 1496, 1453, 1082, 1049, 1028, 734, 699, 630 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₈H₂₀O [M+Na]⁺: 275.1406. Found: 275.1398. $[\alpha]_D^{20}$ = -109 (c = 0.18, acetone).



[(1*R*,2*S*,3*S*)-2-cyclohexyl-3-phenylcyclopropyl]methanol (63j):

The product was prepared according to general procedure F using **53j** (0.5 mmol, 70 mg) and PhI. The title compound was obtained as a off-white solid (82 mg, 71%). The ee (94%) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD-H, 15% MeOH/CO₂, 3 mL/min, 200 bar, *t_r* (min) = 4.9 min, *t_r* (maj) = 20.3 min). **Mp**: 45-47°C. **Rf** (50% diethylether in hexanes): 0.44. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29–7.19 (m, 5H, Ph), 3.44 (dt, *J* = 11.6, 6.6 Hz, 1H, CH₂OH), 3.31 (ddd, *J* = 11.6, 8.2, 5.1 Hz, 1H, CH₂OH), 2.08 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.87–1.84 (m, 2H, CH₂), 1.77–1.74 (m, 2H, CH₂), 1.68–1.66 (m, 1H, OH), 1.33–1.03 (m, 8H, CH₂+CH+CH_{cycloprop}), 0.86–0.78 (m, 1H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 138.8 C, 128.8 2xCH, 126.0 3xCH, 62.7 CH₂, 41.8 CH, 32.8 CH₂, 28.9 CH, 27.4 CH, 27.0 CH, 26.4 CH₂, 26.2 CH₂. **IR** (neat): 3340, 2920, 2849, 1602, 1497, 1446, 1120, 1077, 1040, 1028, 971, 735, 698, 630 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₆H₂₂O [M+Na]⁺: 253.1563. Found: 253.1558. [α]_D²⁰ = −136 (*c* = 0.37, acetone).



[(1*R*,2*S*,3*S*)-2-(4-chlorobutyl)-3-phenylcyclopropyl]methanol (63k):

The product was prepared according to general procedure F using **53k** (0.5 mmol, 74 mg) and PhI. The title compound was obtained as a light yellow oil (77 mg, 65%). The ee (94%) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 25% MeOH/CO₂, 3 mL/min, 150 bar, *t_r* (min) = 3.7 min, *t_r* (maj) = 12.4 min). **Rf** (50% diethylether in hexanes):

0.36. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.20 (m, 5H, Ph), 3.56 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂-Cl), 3.50 (ddd, *J* = 11.7, 7.2, 6.1 Hz, 1H, CH₂OH), 3.32 (ddd, *J* = 11.6, 8.2, 4.8 Hz, 1H, CH₂OH), 2.05 (dd, *J* = 8.8, 5.5 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.87–1.82 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 1.67–1.60 (m, 2H, Cl-CH₂-CH₂), 1.55–1.14 (m, 2H, Cl-CH₂-CH₂), 1.31–1.23 (m, 2H, CH_{cycloprop}), 1.01 (dd, *J* = 4.8, 7.2 Hz, 1H, OH). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 138.3 C, 128.6 2xCH, 128.3 2xCH, 126.1 CH, 62.3 CH₂, 45.0 CH₂, 32.7 CH₂, 32.3 CH₂, 28.6 CH, 28.1 CH, 26.7 CH₂, 21.7 CH. **IR** (neat): 3341, 2996, 2919, 1854, 1601, 1497, 1444, 1307, 1083, 1028, 781, 733, 699, 649, 630 cm⁻¹. **HRMS** (ESI): Calcd for C₁₄H₁₉OCl [M+Na]⁺: 261.1017. Found : 261.1016. [α]_D²⁰ = -72 (*c* = 0.15, acetone).



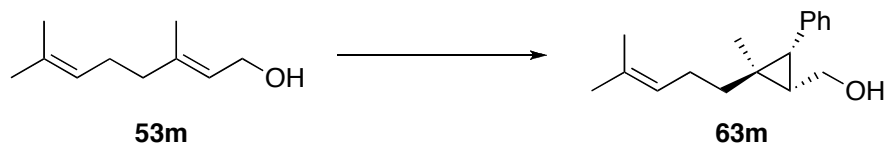
((1*S*,2*R*,3*S*)-2-phenyl-3-{{(triisopropylsilyl)oxy}methyl}cyclopropyl)methanol (63I):

The product was prepared according to general procedure F using **53I** (0.5 mmol, 122 mg) and PhI. The title compound was obtained as a colorless oil (96 mg, 57%). **Rf** (50% diethylether in hexanes): 0.36. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.18 (m, 5H, Ph), 3.89 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H, CH₂OH), 3.76 (dd, *J* = 10.4, 5.7 Hz, 1H, CH₂OH), 3.51–3.46 (m, 1H, CH₂OTIPS), 3.40–3.32 (m, 1H, CH₂OTIPS), 2.28 (dd, *J* = 9.0, 5.6 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.58–1.48 (m, 2H, CH_{cycloprop}), 1.26 (br, 1H, OH), 1.22–1.04 (m, 21H, OTIPS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 138.0 C, 128.9 2xCH, 128.3 2xCH, 126.2 CH, 64.9 CH₂, 62.1 CH₂, 25.8 CH, 25.4 CH, 24.3 CH, 18.0 CH₃, 12.0 CH. **IR** (neat): 3341, 2941, 2864, 2341, 1603, 1497, 1463, 1382, 1116, 1065, 1032, 1013, 882, 117, 133, 699, 687, 631 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₂₀H₃₄O₂Si [M+Na]⁺: 357.2220. Found: 357.2218. [α]_D²⁰ = -6.3 (*c* = 0.40, acetone)



[(1*S*,2*R*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-3-phenylcyclopropyl]methanol (63b)

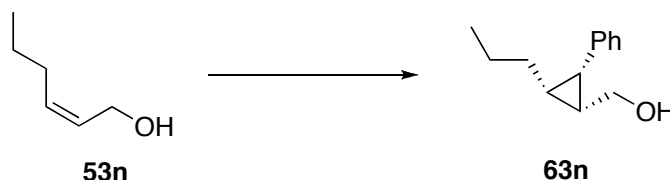
The product was prepared according to general procedure F using **53b** (0.5 mmol, 134 mg) and PhI. The ee was determined by SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 10% MeOH/CO₂, 3 mL/min, 150 bar, t_r (min) = 8.6 min, t_r (maj) = 9.0 min). **R_f** (50% diethylether in hexanes): 0.26; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37–7.21 (m, 8H, Ph), 7.13–7.11 (m, 2H, Ph), 4.49 (dd, J = 15.5, 11.6 Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.0–3.96 (m, 2H, CH₂OBn-CH₂OH), 3.32 (dd, J = 12.1, 10.6 Hz, 1H, CH₂OBn-CH₂OH), 3.25 (t, J = 10.6 Hz, 1H, CH₂OH), 2.53 (t, J = 8.8 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.79–1.67 (m, 2H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 137.4 C, 136.0 C, 130.3 2xCH, 128.5 2xCH, 128.4 2xCH, 127.9 CH, 127.8 2xCH, 126.5 CH, 68.1 CH₂, 60.2 CH₂, 25.4 CH, 22.3 CH, 18.7 CH. **IR** (neat): 3408, 3024, 2865, 1601, 1496, 1453, 1420, 1064, 1026, 780, 736, 697 cm⁻¹. **HRMS** (LDTD) Calcd for C₁₈ H₂₀ O₂ [M+Na]⁺: 269.1536. Found: 269.1544. [α]_D²⁰ = + 4.2 (c = 0.28, acetone);



[(1*S*,2*S*,3*S*)-2-methyl-2-(4-methylpent-3-enyl)-3-phenylcyclopropyl]methanol (63m)

The product was prepared according to the general procedure F using **53m** (0.5 mmol, 77 mg). The title compound was obtained contaminated with ~10% of the corresponding disubstituted cyclopropane (86 mg, 64 %) as a light yellow oil. The ee was determined by

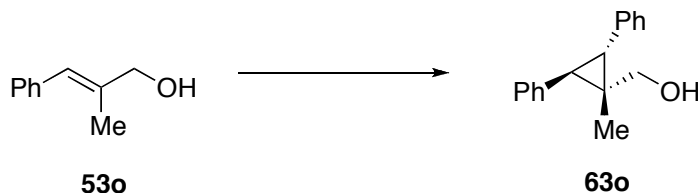
SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH/CO₂, 3 mL/min, 200 bar, t_r (min) = 4.8 min, t_r (maj) = 6.0 min). **Rf** (50% diethylether in hexanes): 0.36. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27–7.15 (m, 5H, Ph), 5.26 (tqn, J = 7.1, 1.3 Hz, 1H, C=CH), 3.80 (dd, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H, CH₂OH), 3.46 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H, CH₂OH), 2.19 (qn, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₂), 2.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.69 (d, J = 1.1 Hz, 3H, CH₃), 1.64 (s, 3H, CH₃), 1.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.22 (td, J = 8.5, 6.9 Hz, 2H, CH₂-CH₂), 0.95 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 137.3 C, 131.6 C, 130.6 2xCH, 128.2 2xCH, 126.0 CH, 124.4 CH, 61.1 CH₂, 42.7 CH₂, 31.6 CH, 29.8 CH₃, 25.7 CH₃, 25.5 CH₂, 23.5 CH, 17.7 CH, 13.9 C. **IR**(neat): 3322, 2915, 1602, 1497, 1445, 1382, 1123, 1017, 788, 731, 631 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₇H₂₄O [M+Na]⁺: 267.1719. Found: 267.1715. **[α]_D²⁰** = -11 (c = 0.075, acetone).



[(1*R*,2*S*,3*R*)-2-phenyl-3-propylcyclopropyl]methanol (63n) :

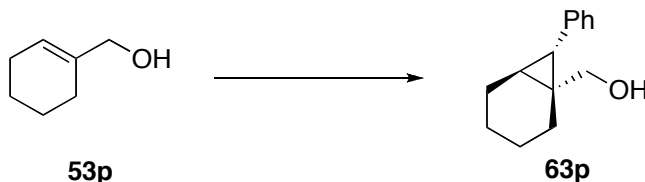
The product was prepared according to the general procedure F using **53n** (0.5 mmol, 59 μ L). The title compound was obtained as a colorless oil (25 mg, 26%). The ee (97%) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 10% MeOH/CO₂, 3 mL/min, 150 bar, t_r (min) = 5.5 min, t_r (maj) = 6.4 min). **Rf** (50% diethylether in hexanes): 0.42. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29–7.19 (m, 5H, Ph), 3.77 (dd, J = 11.2, 7.4 Hz, 1H, CH₂OH), 3.62 (dd, J = 11.2, 7.5 Hz, 1H, CH₂OH), 2.29 (t, J = 8.9 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.50–1.40 (m, 5H, CH₂+CH_{cycloprop}+OH), 1.29–1.27 (m, 2H, CH₂), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): 137.1 C, 130.6 2xCH, 128.2 2xCH, 126.0 CH, 60.3 CH₂, 27.3 CH₃, 23.7 CH₂, 23.5 CH, 21.8 CH₂, 19.8 CH, 14.3 CH. **IR** (neat): 3332, 2955,

2923, 2853, 1709, 1602, 1487, 1438, 1377, 1318, 1180, 1120, 1021, 779, 723, 700, 630 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 213.1250. Found: 213.1249. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18$ ($c = 0.07$, acetone).



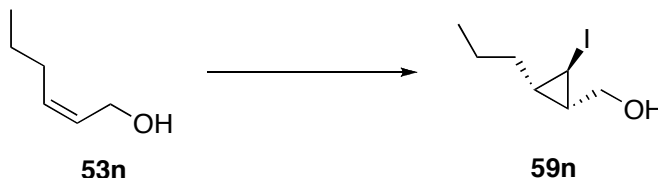
[(2*R*,3*R*)-1-methyl-2,3-diphenylcyclopropyl]methanol (63o)

The product was prepared according to the general procedure F using **53o** (0.5 mmol, 74 mg). The title compound was obtained as a colorless oil. The ee (73%) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH/ CO_2 , 3 mL/min, 150 bar, t_{r} (maj) = 7.1 min, t_{r} (min) = 18.7 min). **Rf** (50% diethylether in hexanes): 0.37, **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): 7.38–7.25 (m, 10H, Ph), 3.47 (dd, $J = 38.5$, 11.6 Hz, 2H, CH_2OH), 2.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 2.57 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.10 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): 138.4 C, 128.1 C, 129.2 2xCH, 128.7 2xCH, 128.5 2xCH, 128.2 2xCH, 126.4 CH, 126.2 CH, 67.8 CH_2 , 33.6 CH, 32.0 C, 31.3 CH, 17.6 CH_3 . **IR**(neat): 3343, 3058, 3025, 2923, 2865, 1600, 1496, 1445, 1016, 740 cm^{-1} . **HRMS** Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 261.1250. Found: 261.1261. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -74$ ($c = 0.79$, acetone).



[(1*R*,6*S*,7*R*)-7-phenylbicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol (63p)

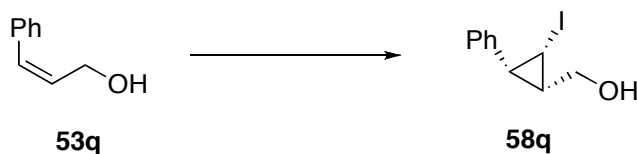
The product was prepared according to the general procedure F using **53p** (0.5 mmol, 56 mg). The title compound was obtained as a colorless oil. The ee (69%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD-H 25 cm, 5% MeOH/CO₂, 3 mL/min, 150 bar, t_r (min) = 8.0 min, t_r (maj) = 9.1 min). **R_f** (50% diethylether in hexanes) 0.42. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): 7.35–7.17 (m, 5H, Ph), 3.30 (dd, J = 30.2, 11.5 Hz, 2H, CH₂OH), 2.07–1.92 (m, 4H, CH₂-CH₂), 1.84–1.76 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 1.50–1.46 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 1.42–1.23 (m, 4H, CH₂-CH₂), 1.21 (br, 1H, OH); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): 139.2 C, 128.3 2xCH, 128.1 2xCH, 125.8 CH, 68.2 CH₂, 32.5 CH, 29.1 C, 27.8 CH₂, 23.0 CH₂, 21.4 CH₂, 21.2 CH₂, 20.1 CH; **IR** (neat): 3343, 2924, 2852, 1600, 1497, 1447, 1064, 1017, 743, 698 cm⁻¹; **[α]_D²⁰** = −33 (c = 0.18, acetone);



[(1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-propylcyclopropyl]methanol (59n)

In a 10 ml round bottom flask at 0 °C, a solution of **53n** (0.50 mmol, 59 μl) in 2 ml of dichloromethane was added to Et₂Zn (50 μL, 0.49 mmol). A gas evolution was observed. After 5 min, a solution of dioxaborolane **1** (162 mg, 0.60 mmol) in 3 ml of dichloromethane was added. The reaction mixture was stirred 5 min at 0 °C. In a 50 ml round bottom flask at −40 °C, neat Et₂Zn (220 μL, 2.15 mmol) was added dropwise to a mixture of I₂ (533 mg,

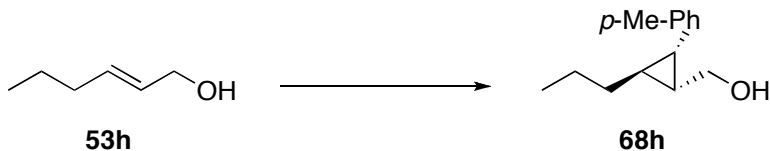
2.10 mmol), Et₂O (0.43 mL, 4.14 mmol) and dichloromethane (2 mL). Once I₂ was completely consumed, the reaction mixture was cooled down to -78 °C and a solution of CHI₃ (415 mg, 1.05 mmol) in dichloromethane (6 mL) was slowly added to the IZnEt solution. The mixture was stirred at -78 °C for 5 min. The alkoxide solution was quickly cannulated over the carbenoid solution and the reaction mixture was allowed to reach -40 °C (cryostat bath). The reaction mixture was stirred 24 h at this temperature. The reaction mixture was quenched by a solution of I₂ (500 mg, 2 mmol) in THF. The solution was stirred few min at rt. The mixture was washed with saturated aqueous Na₂SO₃ and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with aqueous KOH (5 M), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Trimethoxybenzene was added as an internal standard. **Rf** (15:4:1 DCM/Hexanes/Et₂O): 0.30. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.65 (ddd, *J* = 18.7, 11.5, 7.1 Hz, 2H), 2.04 (app. t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 1.89 (br, 1H), 1.57–1.36 (m, 4H), 1.36–1.23 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 9H), 0.51–0.39 (m, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 61.3, 30.0, 29.5, 28.2, 22.4, 13.9, -11.9. IR (neat) 3307, 2956, 2926, 2870, 1463, 1411, 1378, 1243, 1184, 1092, 1021, 945, 737, 645 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₇H₁₃OI [M+NH₄]⁺: 258.0349, found 258.0343. [α]_D²⁰ = +2 (*c* = 1.0, CHCl₃).



[(1*S*,2*S*,3*S*)-2-iodo-3-phenylcyclopropyl]methanol (58q**)**

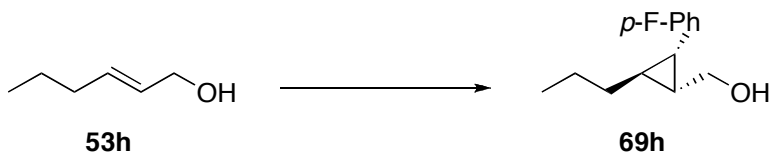
In a 10 ml round bottom flask at 0 °C, a solution of **53q** (67 mg, 0.5 mmol) in 2 ml of dichloromethane was added to Et₂Zn (50 μL, 0.49 mmol). A gas evolution was observed. After 5 min, a solution of dioxaborolane **1** (162 mg, 0.60 mmol) in 3 ml of dichloromethane was added. The reaction mixture was stirred 5 min at 0 °C. In a 50 ml round bottom flask at

$-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, neat Et_2Zn (220 μL , 2.15 mmol) was added dropwise to a mixture of I_2 (533 mg, 2.10 mmol), Et_2O (0.43 mL, 4.14 mmol) and dichloromethane (2 mL). Once I_2 was completely consumed, the reaction mixture was cooled down to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a solution of CHI_3 (415 mg, 1.05 mmol) in dichloromethane (6 mL) was added slowly. The mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 5 min. The alkoxide solution was cooled down to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and cannulated over the carbenoid solution. The reaction mixture was allowed to reach $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (cryostat bath) and stirred 24 h at this temperature. The reaction mixture was quenched by a solution of I_2 (500 mg, 2 mmol) in THF. The solution was stirred few min at rt. The mixture was washed with saturated aqueous Na_2SO_3 and the aqueous layer was extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with aqueous KOH (5 M), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The dark yellow oil was purified by flash chromatography to obtain 69 mg of a light yellow oil (50%). The ee (96%) were determined by SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 25% MeOH/CO_2 , 3 mL/min, 150 bar, $t_r(\text{maj})=4.8\text{ min}$, $t_r(\text{maj})=13.8\text{ min}$). **Mp**: $50\text{--}55\text{ }^{\circ}\text{C}$. **Rf** (50% ether in hexanes): 0.21. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.23 (m, 5H, Ph), 3.99–3.90 (m, 1H, CH_2OH), 3.49–3.41 (m, 1H, CH_2OH), 3.15 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H, $\text{CHI}_{\text{cycloprop}}$), 2.26 (t, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H, OH) 1.66 (dd, $J=8.3, 3.8\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.56–1.46 (m, 1H, $\text{CHI}_{\text{cycloprop}}$). **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 135.7 C, 130.5 2xCH, 128.2 2xCH, 127.0 CH, 65.3 CH_2 , 24.0 CH, 21.4 CH, 0.0 CHI. **IR** (neat): 3342, 2923, 2325, 1601, 1496, 1444, 1352, 1232, 1032, 773, 721, 700, 630 cm^{-1} . **HRMS** (ESI): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{OCl}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 296.9747. Found : 296.9748. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-136$ ($c=0.41$, acetone).



[(1*R*,2*S*,3*S*)-2-propyl-3-*p*-tolylcyclopropyl]methanol (68h)

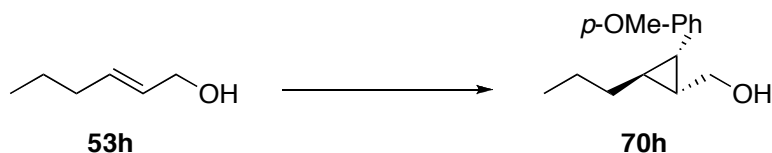
The product was prepared according to general procedure F using **53h** (0.5 mmol, 59 μ L) and iodotoluene. The title compound was obtained as a light yellow oil. **Rf** (66% diethylether in hexanes): 0.54; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): 7.12 (dd, J = 12.3, 8.3 Hz, 4H, Ph), 3.53 (dd, J = 11.3, 5.8 Hz, 1H, CH₂OH), 3.31 (dd, J = 11.3, 8.1 Hz, 1H, CH₂OH), 2.34 (s, 3H, Ph-CH₃), 2.00 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.56–1.38 (m, 4H, CH₂-CH₂), 1.31–1.21 (m, 2H, CH_{cycloprop}), 1.09 (br, 1H, OH), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): 135.5 C, 135.5 C, 129.0 2xCH, 128.5 2xCH, 62.5 CH₂, 35.6 CH₂, 28.5 CH, 27.7 CH, 22.5 CH₂, 21.7 CH, 20.9 CH₃, 13.9 CH₃. **IR** (neat): 3330, 2955, 2920, 2871, 1515, 1456, 1117, 1037, 1020, 821, 630 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₄H₂₀O [M+Na]⁺: 227.1406. Found: 227.1407. [α]_D²⁰ = -93 (c = 0.43, acetone);



[(1*R*,2*S*,3*S*)-2-(4-fluorophenyl)-3-propylcyclopropyl]methanol (69h)

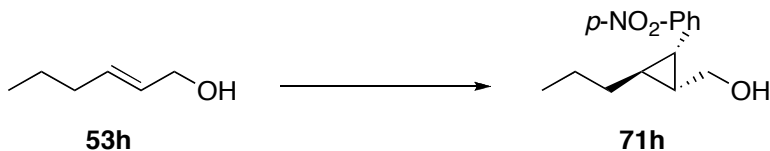
The product was prepared according to general procedure F using **53h** (0.5 mmol, 59 μ L) and 4-fluoroiodobenzene (115 μ L). The title compound was obtained as a colorless oil (72 mg, 69%). **Rf** (66% diethylether in hexanes): 0.54. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20–7.17 (m, 2H, Ph), 6.98–6.93 (m, 2H, Ph), 3.45 (dd, J = 11.5, 6.3 Hz, 1H, CH₂OH), 3.26 (dd, J = 11.5, 8.2 Hz, 1H, CH₂OH), 1.97 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.52–1.35 (m, 4H, CH₂-CH₂), 1.28 (br, 1H, OH), 1.25–1.14 (m, 2H, CH_{cycloprop}), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161.3 C (d, $J = 244$ Hz), 134.3 C (d, $J = 3.1$ Hz), 130.2 2xCH (d, $J = 7.8$ Hz), 114.9 2xCH (d, $J = 21.2$ Hz), 62.3 CH_2 , 35.4 CH_2 , 28.2 CH, 27.3 CH, 22.5 CH_2 , 22.0 CH, 13.8 CH_3 . IR (neat): 3308, 2953, 2922, 2872, 1604, 1511, 1465, 1220, 1156, 1037, 836, 630 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{OF}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 231.1156. Found: 231.1156. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -83$ ($c = 1.14$, acetone).



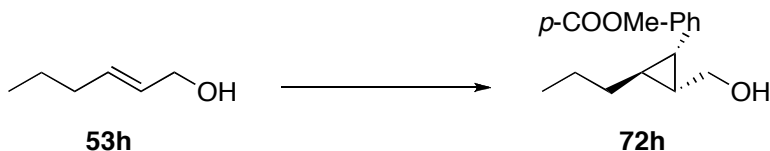
[(1*R*,2*S*,3*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-3-propylcyclopropyl]methanol (70h)

The product was according to general procedure F prepared using **8f** (0.5 mmol, 59 μL) and iodoanisole (234 mg). The title compound was obtained as a light yellow oil (83 mg, 75%). **Rf** (66% diethylether in hexanes): 0.43. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16–7.14 (m, 2H, Ph), 6.84–6.81 (m, 2H, Ph), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.47 (dd, $J = 11.5, 6.2$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.28 (dd, $J = 11.5, 8.3$ Hz, 1H, CH_2OH), 1.96 (dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$) 1.52–1.33 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, OH), 1.23–1.14 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.8 C, 130.5 C, 129.6 2xCH, 113.6 2xCH, 62.4 CH_2 , 55.1 CH_3 , 35.5 CH_2 , 28.1 CH, 27.2 CH, 22.5 CH_2 , 21.7 CH, 13.8 CH_3 . IR (neat): 3343, 2954, 2917, 2871, 1611, 1513, 1464, 1245, 1178, 1053, 832, 630 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 243.1356. Found: 243.1358. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -81$ ($c = 0.52$, acetone).



[(1*R*,2*S*,3*S*)-2-(4-nitrophenyl)-3-propylcyclopropyl]methanol (71h)

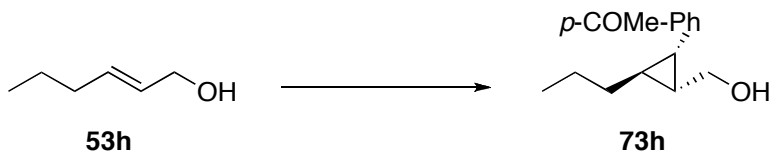
The product was according to general procedure F prepared using **8f** (0.5 mmol, 59 μ L) and *p*-nitro-iodobenzene (249 mg) The title compound was obtained as a light yellow oil. **Rf** (66% diethylether in hexanes): 0.34; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13–8.09 (m, 2H), 7.36–7.24 (m, 2H), 3.51 (dd, *J* = 11.5, 6.2 Hz, 1H, CH₂OH), 3.27 (dd, *J* = 11.5, 8.3 Hz, 1H, CH₂OH), 2.06 (dd, *J* = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 1.51–1.26 (m, 6H, CH₂-CH₂+CH_{cycloprop}), 0.94 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 147.3 C, 129.3 2xCH, 123.4 2xCH, 61.7 CH₂, 35.3 CH₂, 29.8 CH, 28.3 CH, 23.0 CH₂, 22.4 CH, 13.8 CH₃; **IR**(neat): 3351, 2956, 2924, 2871, 1596, 1512, 1339, 1108, 1034, 854, 700 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₃H₁₇O₃N [M+Na]⁺: 258.1101. Found: 258.1098. [α]_D²⁰ = -190 (*c* = 0.28, acetone);



Methyl 4-[(1*S*,2*R*,3*S*)-2-(hydroxymethyl)-3-propylcyclopropyl]benzoate (72h)

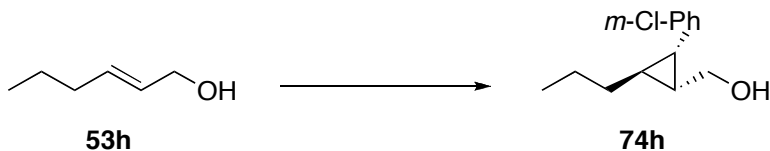
The product was according to general procedure F prepared using **72h** (0.5 mmol, 59 μ L) and methyl 4-iodobenzoate affording the titled compound as a light yellow oil. **Rf** (50% diethylether in hexanes): 0.23; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (brd, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (brd, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H, CH₃), 3.45 (dd, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 1H, CH₂OH), (dd, *J* = 11.4, 8.0 Hz, 1H, CH₂OH), (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.50–1.11 (m, 7H, CH₂-CH₂+CH_{cycloprop}+OH), 0.99 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH₃). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 167.0 C, 144.6 C, 129.5 2xCH, 128.6 2xCH, 62.1 CH₂, 52.0 CH₃, 35.2 CH₂, 29.4 CH, 28.3

CH, 22.5 CH₂, 22.4 CH, 13.9 CH₃; **IR**(neat): 3449, 2954, 2925, 2871, 1721, 1609, 1435, 1360, 1314, 1268, 1180, 1105, 1019, 707, 630 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₅H₂₀O₃ [M+H]⁺: 249.1485. Found: 249.1483; [α]_D²⁰ = -96 (*c* = 0.30, acetone).



1-{4-[(1*S*,2*R*,3*S*)-2-(hydroxymethyl)-3-propylcyclopropyl]phenyl}ethanone (73h)

The product was according to general procedure F prepared using **73h** (0.5 mmol, 59 μ L) and 4-iodoacetophenone. The title compound was obtained as a light yellow oil. **Rf** (50% diethylether in hexanes): 0.11; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88–7.85 (m, 2H, Ph), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ph), 3.50 (dd, *J* = 11.4, 6.2 Hz, 1H, CH₂OH), 3.30 (dd, *J* = 11.4, 8.2 Hz, 1H, CH₂OH), 2.57 (s, 3H), 2.05 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.50–1.18 (m, 6H, CH₂-CH₂+CH_{cycloprop}), 1.20 (br, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 197.7 C, 144.9 C, 135.0 C, 128.7 2xCH, 128.3 2xCH, 62.0 CH₂, 35.4 CH₂, 29.5 CH₃, 28.3 CH, 26.5 CH, 22.5 CH, 22.4 CH₃, 13.8 CH₃; **IR**(neat): 3380, 2955, 2920, 2871, 1677, 1604, 1406, 1358, 1268, 1038, 630, 606 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₂H₂₀O₂ [M+Na]⁺: 255.1356. Found: 255.1365; [α]_D²⁰ = -116 (*c* = 0.23, acetone).

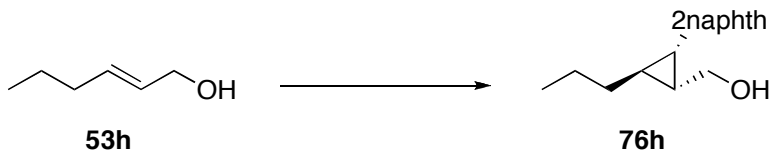


[(1*R*,2*S*,3*S*)-2-(3-chlorophenyl)-3-propylcyclopropyl]methanol (74h)

The product was prepared according to general procedure F using **53h** (0.5 mmol, 59 μ L)

and 3-chloro-iodobenzene. The title compound was obtained as a colorless oil.

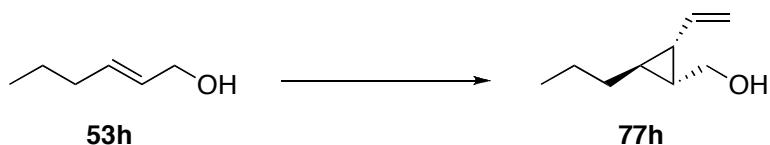
Rf (50% diethylether in hexanes): 0.40; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21–7.10 (m, 4H, Ph), 3.47 (dd, *J* = 11.6, 6.4 Hz, 1H, CH₂OH), 3.30 (dd, *J* = 11.6, 8.2 Hz, 1H, CH₂OH), 1.98 (dd, *J* = 5.5, 8.8 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.51–1.38 (m, 4H, CH₂-CH₂), 1.31–1.19 (m, 3H, CH_{cycloprop}+OH), 0.96 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 141.0 C, 134.0 C, 129.4 CH, 128.8 CH, 216.9 CH, 126.2 CH, 62.1 CH₂, 35.4 CH₂, 29.6 CH₂, 28.7 CH, 27.8 CH, 22.5 CH₂, 22.0 CH, 13.9 CH₃; **IR** (neat): 3307, 2955, 2922, 2871, 1596, 1568, 1479, 1037, 704, 630 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₃H₁₇OCl [M+Na]⁺: 247.0860. Found: 247.0870. [α]_D²⁰ = -83 (*c* = 0.82, acetone).



[(1*R*,2*S*,3*S*)-2-(naphthalen-2-yl)-3-propylcyclopropyl]methanol (76n)

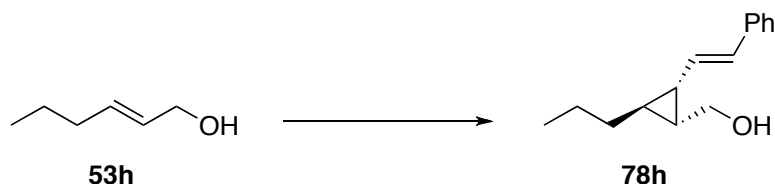
The product was prepared according to general procedure F using **53h** (0.5 mmol, 59 μ L) and 2-iodonaphthalene. The title compound was obtained as a colorless oil.

Rf (50% diethylether in hexanes): 0.31; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80–7.73 (m, 3H, naphth), 7.60 (s, 1H, naphth), 7.48–7.37 (m, 3H, naphth), 3.52–3.45 (m, 1H, CH₂OH), 3.29 (dd, *J* = 11.5, 8.1 Hz, 1H, CH₂OH), 2.15 (dd, *J* = 9.9, 5.7 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.57–1.25 (m, 6H, CH₂-CH₂+CH_{cycloprop}), 1.08 (br, 1H, OH), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 136.2 C, 133.3 C, 132.0 C, 127.7 CH, 127.6 CH, 127.5 CH, 127.3 CH, 126.4 CH, 126.0 CH, 125.2 CH, 62.3 CH₂, 35.4 CH₂, 28.8 CH, 28.3 CH, 22.5 CH₂, 21.8 CH, 13.9 CH₃; **IR** (neat): 3343, 3052, 2954, 2921, 2870, 1631, 1600, 1506, 1464, 1463, 1378, 1149, 1120, 1035, 856, 818, 749 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₇H₂₀O [M+Na]⁺: 263.1406. Found: 263.1410. [α]_D²⁰ = -64 (*c* = 0.33, acetone).



[(1*R*,2*S*,3*S*)-2-propyl-3-vinylcyclopropyl]methanol (77c)

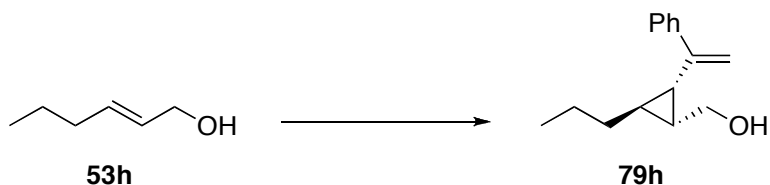
The product was prepared according to general procedure F using **53h** (0.5 mmol, 59 μ L) and vinyl bromide (390 μ L, 2.54 M in THF). The titled compound was obtained as a light yellow oil (44 mg, 63%). **Rf** (66% diethylether in hexanes): 0.57. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.62 (ddd, J = 10.2, 9.0, 8.9 Hz, 1H, CH=CH₂), 3.77 (dd, J = 11.5, 6.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 3.47 (dd, J = 11.5, 9.0 Hz, 1H, CH=CH₂), 1.48 (s, 1H, OH), 1.42–1.35 (m, 3H, CH₂-CH₂+CH_{cycloprop}), 1.32–1.26 (m, 2H, CH₂-CH₂), 1.16–1.11 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 0.84–0.78 (m, 1H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 136.9 CH, 114.7 CH₂, 62.8 CH₂, 35.2 CH₂, 28.5 CH, 26.9 CH, 25.0 CH, 22.3 CH₂, 13.8 CH₃. **IR**(neat): 3329, 3081, 2956, 2921, 2872, 1633, 1465, 1030, 986, 893, 630 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₉H₁₆O [M+Na]⁺: 163.1093. Found: 163.1092. [α]_D²⁰ = -44 (c = 0.29, acetone).



{[(1*R*,2*S*,3*S*)-2-propyl-3-[(*E*)-styryl]cyclopropyl]methanol (15d)}

The product was prepared according to general procedure F using **53h** (0.5 mmol, 59 μ L) and styryl iodide (230 mg). The titled compound was obtained as a light yellow oil (77 mg, 71%). **Rf** (66% diethylether in hexanes): 0.51. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.26 (m, 4H, Ph), 7.22–7.18 (m, 1H, Ph), 6.54 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH=CH), 6.02 (dd, J = 15.7,

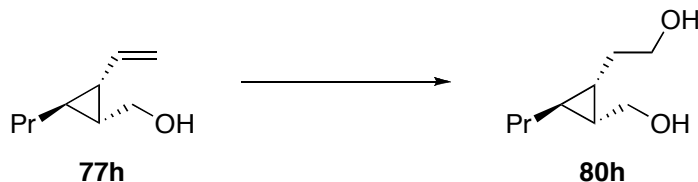
9.1 Hz, 1H, CH=CH), 3.84 (dd, $J = 11.6, 6.3$ Hz, 1H, CH₂OH), 3.57 (dd, $J = 11.6, 8.8$ Hz, 1H, CH₂OH), 1.58–1.33 (m, 8H, CH₂-CH₂, CH_{cycloprop}), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.3 C, 130.1 CH, 129.0 CH, 128.4 2xCH, 126.7 CH, 125.5 2xCH, 62.9 CH₂, 35.2 CH₂, 29.0 CH, 26.7 CH, 25.8 CH, 22.3 CH₂, 13.7 CH₃. IR (neat): 3337, 2955, 2921, 2871, 1645, 1598, 1494, 1449, 1378, 1026, 958 748, 693 cm⁻¹. HRMS (ESI) Calcd for C₁₅H₂₀O₂ [M+Na]⁺: 239.1406 Found: 239.1397. [α]_D²⁰ = -84 ($c = 0.39$, acetone).



[(1*R*,2*S*,3*S*)-2-(1-phenylvinyl)-3-propylcyclopropyl]methanol (79h)

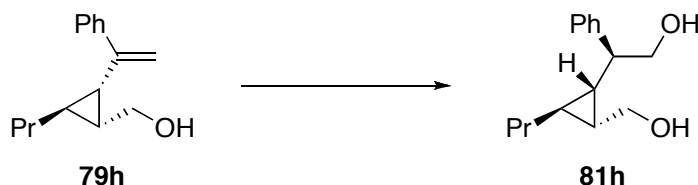
The product was prepared according to general procedure F using **53h** (0.5 mmol, 59 μL) and α-bromostyrene. The titled compound was obtained as a light yellow oil.

Rf (50% diethylether in hexanes): 0.44 ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.06–7.58 (m, 2H, Ph), 7.36–7.24 (m, 3H, Ph), 5.53 (br, 1H, C=CH₂), 5.02 (br, 1H, C=CH₂), 3.56–3.51 (m, 1H, CH₂OH), 3.34 (dd, $J = 11.4, 8.6$ Hz, 1H, CH₂OH), 1.72 (dd, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.50–1.24 (m, 5H, CH₂-CH₂, CH_{cycloprop}), 1.05–0.97 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 0.94 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.3 C, 141.2 C, 128.4 2xCH, 127.8 CH, 125.7 2xCH, 112.8 CH₂, 62.0 CH₂, 35.4 CH₂, 28.5 CH, 28.0 CH, 22.6 CH₂, 21.3 CH, 13.9 CH₃; IR(neat): 3339, 2955, 2921, 2871, 1622, 1493, 1444, 1027, 892, 778, 705 cm⁻¹. HRMS (ESI) Calcd for C₁₅H₂₀O [M+Na]⁺: 239.1406. Found: 239.1414; [α]_D²⁰ = -126 ($c = 0.35$, acetone).



2-[(1*R*,2*R*,3*S*)-2-(hydroxymethyl)-3-propylcyclopropyl]-2-ethanol (81h)

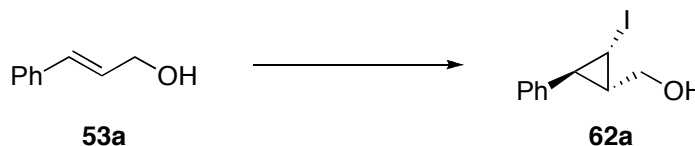
Rf (100% diethylether): 0.40. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.00 (br, 2H, OH), 3.95 (dd, *J* = 11.6, 4.8 Hz, 1H, CH₂OH), 3.82 (dt, *J* = 10.2, 3.8 Hz, 1H,), 3.68 (td, *J* = 10.6, 2.9 Hz, 1H, CH₂CH₂OH), 2.23 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂OH), 1.93 (dq, *J* = 15.0, 3.2 Hz, 1H, CH₂CH₂OH), 1.44–1.33 (m, 3H, CH₂CH₂OH+CH₂), 1.25 (dd, *J* = 14.6, 6.8 Hz, 2H, CH₂), 1.00–0.95 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 0.59–0.54 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 0.31–0.26 (m, 1H, CH_{cycloprop}). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 62.7 CH₂, 61.3 CH₂, 35.2 CH₂, 29.9 CH₂, 25.3 CH, 22.2 CH₂, 20.9 CH, 20.7 CH, 13.5 CH₃. **IR**(neat): 3291, 2955, 2921, 2871, 1455, 1378, 1052, 1032, 1015 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₉H₁₈O₂ [M+Na]⁺: 181.1199. Found: 181.1196. [α]_D²⁰ = +20 (*c* = 1.55, acetone).



(*S*)-2-((1*R*,2*R*,3*S*)-2-(hydroxymethyl)-3-propylcyclopropyl)-2-phenylethanol (81h)

Rf (100% diethylether): 0.47. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.18 (m, 5H, Ph), 4.36 (br, 2H, OH), 4.05 (dd, *J* = 11.8, 4.7 Hz, 1H, CH₂OH), 3.82 (dd, *J* = 10.3, 4.6 Hz, 1H, CH₂OH), 3.73 (dt, *J* = 11.2, 0.9 Hz, 1H, CH₂OH), 3.31 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H, PhCH), 2.49 (dt, *J* = 10.6, 4.6 Hz, 1H, CH₂-CH₂OH), 1.23–1.02 (m, 4H, CH₂-CH₂), 0.94–0.86 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 0.66 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 0.21 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH_{cycloprop}); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 142.7 C, 128.4 2xCH, 127.7 2xCH, 126.5 CH, 68.5 CH₂, 61.9

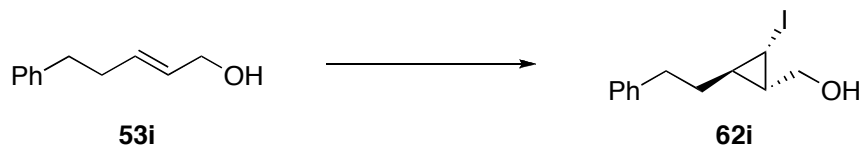
CH₂, 46.2 CH, 35.6 CH₂, 27.1 CH, 26.8 CH, 22.2 CH₂, 20.4 CH, 13.6 CH₃. **IR**(neat): 3271, 3027, 2954, 2921, 2870, 1493, 1453, 1065, 1032, 1017, 753, 699 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₅ H₂₂ O₂ [M+Na]⁺: 257.1512. Found: 257. 1512. [α]_D²⁰ = +37 (*c* = 0.19, acetone).



[(1*S*,2*S*,3*S*)-2-iodo-3-phenylcyclopropyl]methanol (62a)

In a 10 ml round bottom flask at 0 °C, a solution of **53a** (67 mg, 0.5 mmol) in 2 ml of dichloromethane was added to Et₂Zn (50 μL, 0.49 mmol). A gas evolution was observed. After 5 min, a solution of dioxaborolane **1** (162 mg, 0.60 mmol) in 3 ml of dichloromethane was added. The reaction mixture was stirred 5 min at 0 °C. In a 50 ml round bottom flask at -40 °C, neat Et₂Zn (220 μL, 2.15 mmol) was added dropwise to a mixture of I₂ (533 mg, 2.10 mmol), Et₂O (0.43 mL, 4.14 mmol) and dichloromethane (2 mL). Once I₂ was completely consumed, the reaction mixture was cooled down to -78 °C, a solution of CHI₃ (415 mg, 1.05 mmol) in dichloromethane (6 mL) was added slowly. The mixture was stirred at -78 °C for 5 min. The alkoxide solution was cooled down to -78 °C and cannulated over the carbenoid solution. The reaction mixture was allowed to reach -40 °C (cryostat bath) and stirred 24 h at this temperature. MeOH (1 ml) was added followed by a solution of I₂ (500 mg, 2 mmol) in THF (10 mL) and MeONa (110 mg, 2 mmol). The RM was refluxed for 3h and allowed to cool down to rt. The mixture was washed with saturated aqueous Na₂SO₃ and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with aqueous KOH (5 M), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The dark yellow oil was purified by flash chromatography to obtain the title compound as a light yellow oil (65%). **R_f** (50% diethylether in hexanes): 0.31; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.19 (m, 3H, Ph), 7.06–7.03 (m, 2H, Ph), 4.02 (qn, *J* = 5.8

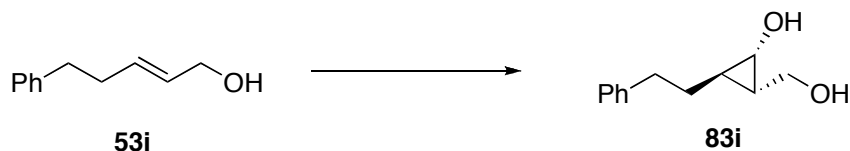
Hz, 1H, CH_2OH), 3.68 (td, $J = 10.1, 2.9$ Hz, 1H, CH_2OH), 2.84 (dd, $J = 7.6, 4.6$ Hz, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 2.33 (brt, $J = 4.5$ Hz, 1H, OH), 2.13 (dd, $J = 6.0, 4.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.39–1.32 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 139.4 C, 128.6 2xCH, 126.6 2xCH, 125.8 CH, 67.2 CH_2 , 31.6 CH, 27.5 CH, -2.9 CHI. IR(neat): 3343, 3029, 2973, 2925, 2869, 1602, 1498, 1454, 1238, 1203, 1110, 1031, 74, 695 cm^{-1} . $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -104$ ($c = 0.82$, acetone).



((1*S*, 2*S*, 3*R*)-2-iodo-3-phenethylcyclopropyl)methanol (62i)

In a 10 ml round bottom flask at 0 °C, a solution of **53i** (81 mg, 0.5 mmol) in 2 ml of dichloromethane was added to Et_2Zn (50 μL , 0.49 mmol). A gas evolution was observed. After 5 min, a solution of dioxaborolane **1** (162 mg, 0.60 mmol) in 3 ml of dichloromethane was added. The reaction mixture was stirred 5 min at 0 °C. In a 50 ml round bottom flask at -40 °C, neat Et_2Zn (220 μL , 2.15 mmol) was added dropwise to a mixture of I_2 (533 mg, 2.10 mmol), Et_2O (0.43 mL, 4.14 mmol) and dichloromethane (2 mL). Once I_2 was completely consumed, the reaction mixture was cooled down to -78 °C, a solution of CHI_3 (415 mg, 1.05 mmol) in dichloromethane (6 mL) was added slowly. The mixture was stirred at -78 °C for 5 min. The alkoxide solution was cooled down to -78 °C and cannulated over the carbenoid solution. The reaction mixture was allowed to reach -40 °C (cryostat bath) and stirred 24 h at this temperature. MeOH (1 ml) was added followed by a solution of I_2 (500 mg, 2 mmol) in THF (10 mL) and MeONa (110 mg, 2 mmol). The RM was refluxed for 3h and allowed to cool down to rt. The mixture was washed with saturated aqueous Na_2SO_3 and the aqueous layer was extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with aqueous KOH (5 M), dried over MgSO_4 and concentrated under

reduced pressure. The dark yellow oil was purified by flash chromatography to obtain the title compound as a light yellow oil (35%). **Rf** (50% diethylether in hexanes): 0.48. ^1H **NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32–7.17 (m, 5H, Ph), 3.84–3.81 (m, 1H, CH_2OH), 3.49–3.45 (m, 1H, CH_2OH), 2.75–2.70 (m, 2H, PhCH_2), 2.37 (dd, $J = 7.4, 4.4$ Hz, 1H, CHI), 1.77–1.62 (m, 3H, $\text{PhCH}_2\text{-CH}_2\text{+OH}$), 1.03–0.99 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 0.72–0.66 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$). ^{13}C **NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 141.3 C, 128.4 4xCH, 126.0 CH, 67.6 CH_2 , 34.8 CH_2 , 27.3 CH, 24.8 CH, -4.8 CHI. **IR**(neat): 3322, 2921, 2854, 1495, 1453, 1022, 699 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{IO}$ $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 408.9213. Found: 408.9221. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41$ ($c = 2.8$, acetone).



(1*S*,2*S*,3*R*)-2-(hydroxymethyl)-3-phenethylcyclopropanol (83i)

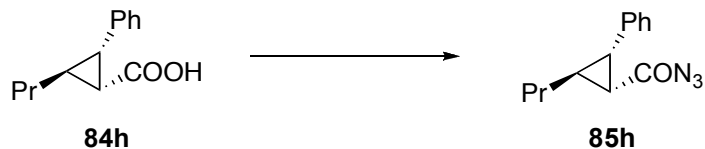
In a 10 ml round bottom flask at 0 °C, a solution of **53i** (81 mg, 0.5 mmol) in 2 ml of dichloromethane was added to Et_2Zn (50 μL , 0.49 mmol). A gas evolution was observed. After 5 min, a solution of dioxaborolane **1** (162 mg, 0.60 mmol) in 3 ml of dichloromethane was added. The reaction mixture was stirred 5 min at 0 °C. In a 50 ml round bottom flask at -40 °C, neat Et_2Zn (220 μL , 2.15 mmol) was added dropwise to a mixture of I_2 (533 mg, 2.10 mmol), Et_2O (0.43 mL, 4.14 mmol) and dichloromethane (2 mL). Once I_2 was completely consumed, the reaction mixture was cooled down to -78 °C, a solution of CHI_3 (415 mg, 1.05 mmol) in dichloromethane (6 mL) was added slowly. The mixture was stirred at -78 °C for 5 min. The alkoxide solution was cooled down to -78 °C and cannulated over the carbenoid solution. The reaction mixture was allowed to reach -40 °C (cryostat bath) and stirred 24 h at this temperature. The reaction was quenched with NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with Et_2O . The organic layers were gathered, NaOH 2 N

(10 ml) or K_2CO_3 in water (4 équiv.) and 1 ml of H_2O_2 30% in water were added. The biphasic mixture is vigorously stirred for 1 h. The aqueous layer was extracted with Et_2O , the organic layers were gathered and washed with Na_2SO_3 , dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (ether/hexane) affording the title compound. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): 7.30–7.26 (m, 2H, Ph), 7.21–7.16 (m, 3H, Ph), 3.96 (dd, $J = 11.3, 4.6$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.53 (dd, $J = 11.3, 9.3$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.29 (dd, $J = 6.3, 2.8$ Hz, 1H, $\text{HOCH}_{\text{cycloprop}}$), 2.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, PhCH_2), 1.66–1.59 (sex, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH_2CH), 1.49–1.43 (sex, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_2CH), 0.87–0.78 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$). **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): 141.8 C, 128.4 2xCH, 128.3 2xCH, 125.8 CH, 61.1 CH_2 , 55.5 CH, 35.1 CH_2 , 32.8 CH_2 , 26.8 CH, 24.5 CH. **IR** (neat): 3361, 3025, 2921, 1713, 1603, 1496, 1453, 1198, 1094, 1029, 749, 700, 630 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 215.1043. Found: 215.1049. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20$ ($c = 0.55$, acetone).



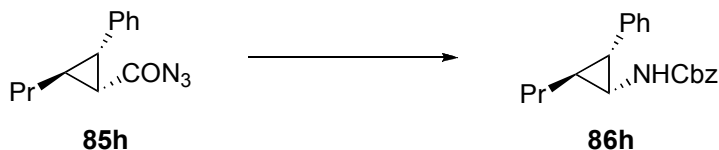
(1R,2S,3S)-2-phenyl-3-propylcyclopropanecarboxylic acid (84h)

Rf (50% diethylether in hexanes): 0.43; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): 11.30 (br, 1H, COOH), 7.27–7.20 (m, 5H, Ph), 2.43 (dd, $J = 8.9, 7.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 2.06–1.98 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.80 (dd, $J = 9.2, 5.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$), 1.55–1.49 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1.41–1.36 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 0.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): 177.3 C, 136.2 C, 129.1 2xCH, 127.9 2xCH, 126.6 CH, 34.9 CH_2 , 34.2 CH, 28.4 CH, 26.3 CH, 22.1 CH_2 , 13.8 CH_3 ; **IR** (neat): 3027, 2958, 2926, 1692, 1447, 1417, 1297, 1223, 937, 696 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 227.1043. Found: 227.1047; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -49$ ($c = 0.58$, acetone).



Azido((1*R*,2*S*,3*S*)-2-phenyl-3-propylcyclopropyl)methanone (85h)

Rf (10% diethylether in hexanes): 0.70; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.35 (m, 5H, Ph), 2.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 2.33–2.20 (m, 1H, CH_{cycloprop}), 1.93 (dd, *J* = 9.1, 5.0 Hz, 1H, CH_{cycloprop}), 1.61–1.43 (m, 4H, CH₂-CH₂), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 176.9 C, 135.6 C, 129.2 2xCH, 128.0 2xCH, 127.0 CH, 36.2 CH, 34.8 CH₂, 31.3 CH, 27.5 CH, 22.0 CH₂, 13.8 CH₃; **IR** (neat): 3027, 2959, 2926, 2873, 2269, 2135, 1707, 1440, 1363, 1184, 1160, 1132, 1098, 697 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₃H₁₅N₃O [M-N₂+H]⁺: 202.1232. Found: 202.1218; [α]_D²⁰ = -114 (*c* = 0.77, acetone).



Rf (50% diethylether in hexanes): 0.68. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.17 (m, 10H, Ph), 5.04 (brdd, *J* = 51, 12 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.53 (br, 0.8H, NH_{rotamerA}), 4.39 (br, 0.2H, NH_{rotamerB}), 2.74 (br, 0.8H, CH_{cycloprop}, rotamerA), 2.67 (br, 0.2H, CH_{cycloprop}, rotamerB), 2.05–1.95 (br, 1H, CH_{cycloprop}), 1.58 (br, 2H, CH₂), 1.39 (br, 3H, CH₂ + CH_{cycloprop}), 0.99 (brt, *J* = 6.5 Hz, 2.4H, CH_{3rotamerA}), 0.92 (br, 0.6H, CH_{3rotamerB}). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 156.8 C, 136.5 C, 136.4, 128.6, 128.4, 128.3, 126.3, 66.5 CH₂, 35.6, 34.3, 29.1, 25.9, 21.9, 13.9 CH₃. **IR**(neat): 3314, 3029, 2955, 2926, 2871, 1702, 1498, 1224, 698 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₂₀H₂₃NO₂ [M+H]⁺: 310.1802. Found: 310.1798. **HRMS** (ESI) Calcd for C₂₀H₂₃NO₂ [M+Na]⁺: 332.1621. Found: 332.1624. [α]_D²⁰ = +3.3 (*c* = 0.18, acetone).

Bibliographie

- ¹ Selon la base de données Reaxys, plus de 1500 substances isolées de source naturelle présentent une sous-unité cyclopropanique 1,2,3-substituée. Parmi ces substances naturelles, plus de 370 présentent une activité biologique (oct. 2009).
- ² a) Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8589-8627. b) Wessjohann, L. A.; Brandt, W.; Thiemann, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1625-1648.
- ³ Elliot, M.; Janes, N. F. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7, 473-505.
- ⁴ Isaka, M.; Chinthanom, P.; Veeranondha, S.; Supothina, S.; Luangsa-ard, J. J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 11028-11033.
- ⁵ Sakai, R.; Suzuki, K.; Shimamoto, K.; Kamiya, H. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1180-1185.
- ⁶ Das, B.; Reddy, K. R.; Ravikanth, B.; Raju, T. V.; Sridhar, B.; Khan, P. U.; Rao, J. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 77-79.
- ⁷ Baccelli, C.; Navarro, I.; Block, S.; Abad, A.; Morel, N.; Quetin-Leclercq, J. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 910-917.
- ⁸ Aoyagi, Y.; Yamazaki, A.; Nakatsugawa, C.; Fukaya, H.; Takeya, K.; Kawauchi, S.; Izumi, H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4429-4432.
- ⁹ Ringel, S. M.; Greenough, R. C.; Roemer, S.; Connor, D.; Gutt, A. L.; Blair, B.; Kanter, G.; von Strandtmann, M. *J. Antibiot.* **1977**, 371-375.
- ¹⁰ WO2008/20830, WO2006/66147 (Kosan Biosciences Incorporated)
- ¹¹ a) Pour une sélection des synthèses totales de l'acide chrysanthémique *cis* voir : Krief, A.; Jeanmart, S.; Kremer, A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9795-9797. Voir aussi : Krief, A.; Swinnen, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7123-7126. Krief, A.; Lorvelec, G.; Jeanmart, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3871-3874.
- b) Pour une sélection des synthèses totales de l'ambruticine, voir : Kende, A. S.; Fujii, Y.; Mendoza, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9645-9646. Kirkland, T. A.; Colucci, J.; Geraci, L. S.; Marx, M. A.; Schneider, M.; Kaelin, D. E.; Martin, S. F. *J. Am.*

-
- Chem. Soc.* **2001**, 123, 12432-12433. Liu, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10772-10773. Lee, E.; Choi, S. J.; Kim, H.; Han, H. O.; Kim, Y. K.; Min, S. J.; Son, S. H.; Lim, S. M.; Jang, W. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 176-178.
- ¹² Reichelt, A.; Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 433-442.
- ¹³ 13 des 200 médicaments ayant générés le plus de recettes en 2008 contiennent un dérivé cyclopropanique. « *Top 200 Brand-Name Drugs by Retail Dollars in 2008.* » Compilé et produit par le groupe de Njardarson (Cornell University): Matthew Brichacek, Nicholas McGrath, Dan Mack, Jón T. Njardarson
- ¹⁴ Brevets publiés en 2009 contenant des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués biologiquement actifs: a) US2009/18114 (Abbott), b) US2009/5421 (Actelion), c) US2009/36425 (Pfizer), d) US2009/36497 (Taylor), e) WO2009/16084 (Glaxo), f) US2009/76115, US2009/99135 et WO2009/38599 (TyrTech), g) WO2009/51956 (E. I. Du Pont de Nemours), h) US2009/118367 (Bayer CropScience), i) WO2009/46098 (Smithkline Beecham Corporation; Anacor Pharmaceuticals), h) WO2009/47264 (Novartis)...
- ¹⁵ Pour la synthèse de produits naturels à partir de cyclopropanes voir : Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3051-3060.
- ¹⁶ Bowman, R. K.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 573-576.
- ¹⁷ Nakamura, E.; Isaka, M.; Matsuzawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1297-1298.
- ¹⁸ Hudlicky, T.; Koszyk, F. F.; Kutchan, T. M.; Sheth, J. P. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5020-5027.
- ¹⁹ Hudlicky, T.; Kutchan, T. M.; Wilson, S. R.; Mao, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6351-6353.
- ²⁰ a) Synthèse du capnellène : Sonawane, H. R.; Nanjundiah, B. S.; Shah, V. G.; Kulkarni, D. G.; Ahuja, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1107-1108. b) Synthèse de l'acide anthéridique : Corey, E. J.; Kigoshi, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5025-5028. c)

-
- Synthèse de l'acide rétigéranique : Hudlicky, T.; Radeska-Kwart, L.; Li, L. Q.; Bryant, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3283-3286. d) Synthèse de la (-)-spécionine : Hudlicky, T.; Natchus, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4740-4746.
- ²¹ a) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 977-1050. b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7041-7095. c) Hartley, R. C.; Caldwell, S. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 4197-4525.
- ²² Risatti, C. A.; Taylor, R. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 6671-6672.
- ²³ Kalkofen, R.; Brandau, S.; Wibbeling, B.; Hoppe, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 6667-6669.
- ²⁴ Tan, L.; Yasuda, N.; Yoshikawa, N.; Hartner, F. W.; Eng, K. K.; Leonard, W. R.; Tsay, F.-R.; Volante, R. P.; Tillyer, R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8027-8034.
- ²⁵ Beruben, D.; Marek, I.; Normant, J. F.; Platzner, N. *J. Org. Chem.* **2002**, 60, 2488-2501.
- ²⁶ Pohlman, M.; Kazmaier, U. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2631-2633.
- ²⁷ Xie, X.; Yue, G.; Tang, S.; Huo, X.; Liang, Q.; She, X.; Pan, X. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4057-4059.
- ²⁸ Deng, X.-M.; Cai, P.; Ye, S.; Sun, X.-L.; Liao, W.-W.; Li, K.; Tang, Y.; Wu, Y.-D.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9730-9740.
- ²⁹ Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3240-3241.
- ³⁰ Avery, T. D.; Fallon, G.; Greatrex, B. W.; Pyke, S. M.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7955-7966.
- ³¹ a) Liao, W.-W.; Li, K.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13030-13031. b) Zheng, J.-C.; Liao, W.-W.; Tang, Y.; Sun, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12222-12223.
- ³² Kojima, S.; Hiroike, K.; Ohkata, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3565-3568.
- ³³ Couty, F.; David, O.; Larmanjat, B.; Marrot, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1058-1061.
- ³⁴ McCooey, S. H.; McCabe, T.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7494-7497.

-
- ³⁵ Barluenga, J.; de Prado, A.; Santamaría, J.; Tomás, M. *Chem. - Eur. J.* **2007**, *13*, 1326-1331.
- ³⁶ Johansson, C. C. C.; Bremeyer, N.; Ley, S. V.; Owen, D. R.; Smith, S. C.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6024-6028.
- ³⁷ Wessig, P.; Mühlhling, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6778-6781.
- ³⁸ Franck-Neumann, M.; Sedrati, M.; Vigneron, J.-P.; Bloy, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 996-998.
- ³⁹ Mohamadi, F.; Still, W. C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 893-896.
- ⁴⁰ Dötz, K. H.; Stendel, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227-3274.
- ⁴¹ Barluenga, J.; Suarez-Sobrinho, A. L.; Tomas, M.; Garcia-Granda, S.; Santiago-Garcia, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10494-10501.
- ⁴² Brookhart, M.; Timmers, D.; Tucker, J. R.; Williams, G. D.; Husk, G. R.; Brunner, H.; Hammer, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6721-6723.
- ⁴³ On retrouve également des exemples faisant intervenir : a) de l'iridium en présence d'un ligand salen: Suematsu, H.; Kanchiku, S.; Uchida, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10327-10337. b) du cobalt en présence de porphyrines : Chen, Y.; Ruppel, J. V.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12074-12075. c) du ruthénium en présence de porphyrines : Che, C.-M.; Huang, J.-S.; Lee, F.-W.; Li, Y.; Lai, T.-S.; Kwong, H.-L.; Teng, P.-F.; Lee, W.-S.; Lo, W.-C.; Peng, S.-M.; Zhou, Z.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4119-4129. d) du fer en présence de porphyrines : Lai, T.-S.; Chan, F.-Y.; So, P.-K.; Ma, D.-L.; Wong, K.-Y.; Che, C.-M. *Dalton Trans.* **2006**, 4845-4851.
- ⁴⁴ Pour un exemple impliquant un substrat cyclique, voir Müller, P.; Allenbach, Y. F.; Chappellet, S.; Ghanem, A. *Synthesis* **2006**, 2006, 1689-1696.
- ⁴⁵ a) Doyle, M. P.; Austin, R. E.; Bailey, A. S.; Dwyer, M. P.; Dyatkin, A. B.; Kalinin, A. V.; Kwan, M. M. Y.; Liras, S.; Oalman, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5763-

-
5775. b) Fillion, E.; Beingessner, R. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9485-9488. c) Martin, S. F.; Dwyer, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1521-1524.
- ⁴⁶ Pour un exemple impliquant un substrat possédant un motif *gem*-dialkyle, voir : Itagaki, M.; Masumoto, K.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3292-3295.
- ⁴⁷ Gorin, D. J.; Dubé, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14480-14481.
- ⁴⁸ a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 5323-5324. b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 4256-4264. c) Simmons, H. E.; Cairns, T. L.; Vladuchick, S. A.; Hoiness, C. M. *Org. React.* **1973**, *20*, 2-132.
- ⁴⁹ Charette, A. B.; Beauchemin, A. *Org. React.* **2001**, *58*, 1-395.
- ⁵⁰ Charette, A. B.; Lemay, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1090-1092.
- ⁵¹ Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15633-15635.
- ⁵² Beaulieu, L.-P. B.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 11829-11832.
- ⁵³ Charette, A. B.; Gagnon, A.; Fournier, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 386-387.
- ⁵⁴ Fournier, J.-F.; Mathieu, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13140-13141.
- ⁵⁵ Fournier, J.-F.; Charette, A. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1401-1404.
- ⁵⁶ a) Kim, H. Y.; Lurain, A. E.; Garcia-Garcia, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13138-13139. b) Kim, H. Y.; Salvi, L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 954-962.
- ⁵⁷ Maruoka, K.; Fukutani, Y.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4412-4414.
- ⁵⁸ a) Molander, G. A.; Etter, J. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3942-3944. b) Molander, G. A.; Harring, L. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3525-3532. c) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Simal, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2685-2688.
- ⁵⁹ Lautens, M.; Ren, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2210-2214.
- ⁶⁰ a) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Méjica, C.; Blanco, E. G.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3828-3836. b) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Méjica, C.; Blanco, E. G.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *Org. Lett.* **2008**,

-
- 10, 349-352. c) Concellòn, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Méjica, C.; Blanco, E. G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2981-2984.
- ⁶¹ a) Baird, M. S. In *Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry*, 4ème éd.; de Meijere, A., Ed.; Thieme: Stuttgart, 1996; Vol. E17d, pp 2695-2744. b) Baird, M. S. In *Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry*, 4ème éd.; de Meijere, A., Ed.; Thieme: Stuttgart, 1996; Vol. E17d, pp 2747-2759. c) Hopf, H. In *Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry*, 4ème éd.; de Meijere, A., Ed.; Thieme: Stuttgart, 1996; Vol. E17d, pp 2745-2746.
- ⁶² a) Doyle, M. P.; Winchester, W. R.; Hoorn, J. A. A.; Lynch, V.; Simonsen, S. H.; Ghosh, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9968-9978. b) Davies, H. M. L.; Lee, G. H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1233-1236.
- ⁶³ Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3117-3179.
- ⁶⁴ Pour un exemple récent voir : Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7198-7199.
- ⁶⁵ Pour un exemple récent voir : Tarwade, V.; Liu, X.; Yan, N.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5382-5383.
- ⁶⁶ Pour un exemple récent voir : Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11566-11567.
- ⁶⁷ Pour le seul exemple conduisant à des dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués énantiomériquement voir : Kawamura, N. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1996**, JP 08073400 A2 19960319; CAN 125:57975.
- ⁶⁸ Matsui, Y.; Orchin, M. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 244, 369-373.
- ⁶⁹ Pallerla, M. K.; Fox, J. M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3593-3595.
- ⁷⁰ Diev, V. V.; Stetsenko, O. N.; Tung, T. Q.; Kopf, J.; Kostikov, R. R.; Molchanov, A. P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2396-2399.
- ⁷¹ Nakamura, E.; Machii, D.; Inubushi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6849-6850.
- ⁷² Liu, X.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5600-5601.

-
- ⁷³ Kulinkovich, O. G.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789-2834.
- ⁷⁴ Lee, J.; Kim, H.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4198-4199.
- ⁷⁵ Brackmann, F.; Schill, H.; Meijere, A. d. *Chem. - Eur. J.* **2005**, *11*, 6593-6600.
- ⁷⁶ Bertus, P.; Szymoniak, J. *Synlett* **2007**, 1346-1356.
- ⁷⁷ a) Lukesh, J. M.; Donaldson, W. A. *Chem. Commun.* **2005**, 110-112. b) Yun, Y. K.; Godula, K.; Cao, Y.; Donaldson, W. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 901-910.
- ⁷⁸ Luzung, M. R.; Markham, J. P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10858-10859.
- ⁷⁹ Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. - Eur. J.* **2006**, *12*, 3006-3019.
- ⁸⁰ a) Pour une revue sur les composés *gem*-dimétalliques d'hybridation sp^3 , voir : Marek, I.; Normant, J.-F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3241-3268. b) Pour une revue sur les composés *gem*-dimétalliques d'hybridation sp^2 , voir : Marek, I. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2887-2900.
- ⁸¹ Zhao, C.; Wang, D.; Phillips, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12903-12914.
- ⁸² Fournier, J.-F. *Thèse de Doctorat*, Université de Montréal, 2004.
- ⁸³ Charette, A. B.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11367-11368.
- ⁸⁴ Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1997**, *93*, 2117-2188.
- ⁸⁵ a) Sakagami, K.; Yasuhara, A.; Chaki, S.; Yoshikawa, R.; Kawakita, Y.; Saito, A.; Taguchi, T.; Nakazato, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4359-4366. b) Hruschka, S.; Rosen, T. C.; Yoshida, S.; Kirk, K. L.; Fröhlich, R.; Wibbeling, B.; Haufe, G. n. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7148-7166. c) Yoshida, S.; Meyer, O. G. J.; Rosen, T. C.; Haufe, G.; Ye, S.; Sloan, M. J.; Kirk, K. L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1796-1806. ainsi que les références qui y sont incluses.
- ⁸⁶ Zakharkin, L. I.; Gavrilenko, V. V.; Paley, B. A. *J. Organomet. Chem.* **1970**, *21*, 269-272.
- ⁸⁷ Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151-1196.
- ⁸⁸ Abraham, M. J. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4130-4135.
- ⁸⁹ Klement, I.; Lütjens, H.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3161-3164.

-
- ⁹⁰ Chemla, F.; Normant, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3157-3160.
- ⁹¹ Klement, I.; Lütjens, H.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9135-9144.
- ⁹² Velarde-Ortiz, R.; Guijarro, A.; Rieke, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9157-9160.
- ⁹³ Berman, A. M.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *71*, 219-224.
- ⁹⁴ King, A. O.; Okukada, N.; Negishi, E.-i. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683-684.
- ⁹⁵ Quelques études récentes sur le couplage croisé de Negishi : a) Krasovskiy, A.; Duplais, C.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, doi : 10.1021/ja906803t. b) Han, C.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7532-7533. c) Liu, Q.; Lan, Y.; Liu, J.; Li, G.; Wu, Y.-D.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10201-10210. d) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7826-7827. e) Son, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2756-2757. f) Smith, S. W.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12645-12647. g) Casares, J. A.; Espinet, P.; Fuentes, B.; Salas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3508-3509.
- ⁹⁶ a) Piers, E.; Jean, M.; Marrs, P. S. **1987**, *28*, 5075-5078. b) de Lang, R.-J.; Brandsma, L. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 225-232. c) Campbell, J. B.; Firor, J. W.; Davenport, T. V. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2265-2272. d) Piers, E.; Coish, P. D. G. *Synthesis* **2001**, *2001*, 0251-0261.
- ⁹⁷ Vu, V. A.; Marek, I.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 351-352.
- ⁹⁸ Martin, S. F.; Dwyer, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1521-1524.
- ⁹⁹ Carpita, A.; Ribecai, A.; Rossi, R.; Stabile, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3673-3680.
- ¹⁰⁰ a) Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14726-14727. b) Wang, H.; Liu, J.; Deng, Y.; Min, T.; Yu, G.; Wu, X.; Yang, Z.; Lei, A. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 1499-1507.
- ¹⁰¹ a) Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brie, C. J.; Organ, M. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8503-8507. b) Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brie, C. J.; Organ, M. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3805-3807.
- ¹⁰² Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1997**, *93*, 2117-2188.

-
- ¹⁰³ Shibata, T.; Tabira, H.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 177-178.
- ¹⁰⁴ a) Corey, E. J.; Beames, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *94*, 7210-7211. b) Malmberg, H.; Nilsson, M.; Ullenius, C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3823-3826. c) Lipshutz, B. H.; Kozlowski, J. A.; Parker, D. A.; Nguyen, S. L.; McCarthy, K. E. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 437-447.
- ¹⁰⁵ a) Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asym.* **2008**, *19*, 2484-2491. b) Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3198-3201.
- ¹⁰⁶ Lutz, C.; Jones, P.; Knochel, P. *Synthesis* **1999**, 312-316.
- ¹⁰⁷ a) Bertz, S. H.; Eriksson, M.; Miao, G.; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10906-10907. b) Lutz, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7895-7898.
- ¹⁰⁸ a) Observation d'Hélène Lebel lors de la synthèse de (+)-U-106305 : Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10327-10328. b) Observation personnelle, cf. section 4.2.2.5.
- ¹⁰⁹ Aldrich 2008/2009. Une solution étherée de 0.1 mmol de chlorure de triméthylsilylmagnésium coûte 125.5 \$CAD, de chlorure de néopentylmagnésium coûte 843.8 \$CAD alors qu'une solution de chlorure de néophylmagnésium coûte 54.6 \$CAD.
- ¹¹⁰ Hatano, M.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998-9999.
- ¹¹¹ Charette, A. B.; Cote, B.; Marcoux, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8166-8167.
- ¹¹² Arai, I.; Mori, A.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8254-8256.
- ¹¹³ Mash, E. A.; Hemperly, S. B.; Nelson, K. A.; Heidt, P. C.; Van Deusen, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2045-2055.
- ¹¹⁴ Mash, E. A.; Nelson, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8256-8258.
- ¹¹⁵ a) Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651-2652. b) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943-11952.

-
- ¹¹⁶ Anthes, R.; Benoit, S.; Chen, C.-K.; Corbett, E. A.; Corbett, R. M.; DelMonte, A. J.; Gingras, S.; Livingston, R. C.; Pendri, Y.; Sausker, J.; Soumeillant, M. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 178.
- ¹¹⁷ a) Voir, ref. 83. b) Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12168-12175.
- ¹¹⁸ Shitama, H.; Katsuki, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2450-2453.
- ¹¹⁹ Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Ohno, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2575-2578.
- ¹²⁰ a) Denmark, S. E.; O'Connor, S. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3390. b) Denmark, S. E.; O'Connor, S. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 584. c) Denmark, S. E.; O'Connor, S. P.; Wilson, S. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1149-1151.
- ¹²¹ Lacasse, M.-C.; Poulard, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12440-12441.
- ¹²² Voituriez, A.; Charette, A. B. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2363-2370.
- ¹²³ L'échange bore-zinc est habituellement utilisé pour la synthèse d'organozinciques à partir d'organoboranes: a) Zakharkin, L. I.; Okhlobystin, O. Y. *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, *30*, 2134. b) Langer, F.; Schwink, L.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8229-8243. c) Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414-4435. d) Boudier, A.; Darcel, C.; Flachsmann, F.; Micouin, L.; Oestreich, M.; Knochel, P. *Chem. - Eur. J.* **2000**, *6*, 2748-276. e) Hupe, E.; Calaza, M. I.; Knochel, P. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 136-142. f) Pour une application de cet échange en cyclopropanation voir réf. 56.
- ¹²⁴ Charette, A. B.; Mathieu, S.; Fournier, J.-F. *Synlett* **2005**, 1779-1782.
- ¹²⁵ Colberg, J. C.; Rane, A.; Vaquer, J.; Soderquist, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6065-6071.
- ¹²⁶ Imao, D.; Glasspoole, B. W.; Laberge, V. S.; Crudden, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5024-5025.

-
- ¹²⁷ Les réactifs supprimés sont l'iode et l'éther éthylique nécessaires à la formation de $\text{EtZnI} \cdot 2\text{Et}_2\text{O}$
- ¹²⁸ La présence de l'acide borinique correspondant et l'élargissement des signaux obtenus lors de la RMN ^1H ont rendu la quantification du cyclopropylborinate **55h** moins précise.
- ¹²⁹ Hupe, E.; Knochel, P.; Szabó, K. J. *Organometallics* **2002**, *21*, 2203.
- ¹³⁰ a) Bukhaltsev, E.; Goldberg, I.; Cohen, R.; Vigalok, A. *Organometallics* **2007**, *26*, 4015-4020. b) Markies, P. R.; Schat, G.; Akkerman, O. S.; Bickelhaupt, F.; Smeets, W. J. J.; Spek, A. L. *Organometallics* **1990**, *9*, 2243.
- ¹³¹ Benesi, H. A.; Hildebrand, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2703-2707.
- ¹³² Wang, X.-Z.; Deng, M.-Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2663.
- ¹³³ Yao, M.-L.; Deng, M.-Z. *Heteroat. Chem.* **2000**, *11*, 380-382.
- ¹³⁴ Zhou, S.-M.; Yan, Y.-L.; Deng, M.-Z. *Synlett* **1998**, 198-200.
- ¹³⁵ Chen, H.; Deng, M.-Z. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1649-1651.
- ¹³⁶ Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461-470.
- ¹³⁷ Soderquist, J. A.; Huertas, R.; Leon-Colon, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4251-4255.
- ¹³⁸ a) Wallace, D. J.; Chen, C.-y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6987-6990. b) Hohn, E.; Pietruszka, J.; Solduga, G. *Synlett* **2006**, 1531-1534. c) Hohn, E.; Palecek, J.; Pietruszka, J.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3765-3782. d) Voir réf. 124.
- ¹³⁹ Charette, A. B.; Giroux, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8718-8719.
- ¹⁴⁰ Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5485-5488.
- ¹⁴¹ a) Yoshida, M.; Ezaki, M.; Hashimoto, M.; Yamashita, M.; Shigematsu, N.; Okuhara, M.; Kohsaka, M.; Horikoshi, K. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 748-754. b) Salaun, J.; Baird, M. S. *Curr. Med. Chem.* **1995**, *2*, 511-542. c) Pietruszka J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1051-1070. d) Michelet, V.; Genet, J.-P. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 405-418.
- ¹⁴² a) Fox, M. E.; Li, C.; Marino, J. J. P.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5467 - 5480. b) Corey, E. J.; Gant, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5373-5376. c)

-
- Murelli, R. P.; Catalán, S.; Gannon, M. P.; Snapper, M. L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5714-5717. d) Baldwin, J. E. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1197-1212.
- ¹⁴³ Résultats non publiés.
- ¹⁴⁴ Pour des exemples de couplage de Suzuki impliquant des hétéroaryles voir: a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483. b) Fürstner, A.; Leitner, A. *Synlett* **2001**, 0290-0292. c) Kudo, N.; Perseghini, M.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 1282-1284. d) Molander, G. A.; Sandrock, D. L. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2369-2372.
- ¹⁴⁵ Chen, H.; Deng, M.-Z. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4444-4446.
- ¹⁴⁶ Brennfürer, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 4114-4133.
- ¹⁴⁷ Chen, H.; Deng, M.-Z. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1649-1651.
- ¹⁴⁸ Furuya, T.; Ritter, T. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2860-2863.
- ¹⁴⁹ Böhm, C.; Schinnerl, M.; Bubert, C.; Zabel, M.; Labahn, T.; Parisini, E.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2955-2965
- ¹⁵⁰ a) Pour une récente utilisation de métaperiodate de sodium et de tétraoxyde d'osmium voir : White, J. D.; Lincoln, C. M.; Yang, J.; Martin, W. H. C.; Chan, D. B. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4139-4150. b) Pour une récente utilisation de métaperiodate de sodium et de chlorure de ruthénium, voir : Siddiquee, T. A.; Lukesh, J. M.; Lindeman, S.; Donaldson, W. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9802-9803. c) Pour une utilisation récente de permanganate de potassium, voir : Feng, G.-Q.; Wang, D.-X.; Zheng, Q.-Y.; Wang, M.-X. *Tetrahedron: Asym.* **2006**, 17, 2775-2780.
- ¹⁵¹ Cossy, J.; Blanchard, N.; Hamel, C.; Meyer, C. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2608-2609.
- ¹⁵² Cossy, J.; Blanchard, N.; Meyer, C. *Synthesis* **1999**, 1063-1075.
- ¹⁵³ Defosseux, M.; Blanchard, N.; Meyer, C.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4626-4647.
- ¹⁵⁴ Matteson, D. S.; Ray, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7590-7591.
- ¹⁵⁵ Hohn, E.; Palecek, J.; Pietruszka, J. *Synlett* **2008**, 971-974.
- ¹⁵⁶ Fujioka, Y.; Amii, H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 769-772.

-
- ¹⁵⁷ Brown, H. C.; Imai, T.; Perumal, P. T.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4032-4036.
- ¹⁵⁸ Brown, H. C.; Rathke, M. W.; Rogic, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5038-5040.
- ¹⁵⁹ De Lue, N. R.; Brown, H. C. *Synthesis* **1976**, 114-116.
- ¹⁶⁰ Brown, H. C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6456-6457.
- ¹⁶¹ Brown, H. C.; Midland, M. M.; Levy, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2394-2396.
- ¹⁶² Chavant, P.-Y.; Lhermitte, F.; Vaultier, M. *Synlett* **1993**, 519-521.
- ¹⁶³ Pietruszka, J.; Solduga, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5998-6008.
- ¹⁶⁴ a) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933; b) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941; c) Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2937.
- ¹⁶⁵ a) Rao, H.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1114-1116. b) Bénard, S.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6441-6444. c) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4397-4400.
- ¹⁶⁶ Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1972-1975.
- ¹⁶⁷ Reichelt, A.; Gaul, C.; Frey, R. R.; Kennedy, A.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4062-4075.
- ¹⁶⁸ Travaux de Louis-Philippe Beaulieu.
- ¹⁶⁹ Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410.
- ¹⁷⁰ a) Réaction d'oléfination utilisant $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ Abramovitch, A.; Varghese, J. P.; Marek, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 621-623. b) Réaction d'extension de chaîne utilisant EtZnCH_2I Lin, W.; McGinness, R. J.; Wilson, E. C.; Zercher, C. K. *Synthesis* **2007**, 2404-2408. c) Réarrangement sigmatropique utilisant $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ Kosarych, Z.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3019.

